

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

63

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice DÉROT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 27 Décembre 1901, à Nice (Alpes-Maritimes)

LA CRÉATININÉMIE

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1932

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932
—

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice DÉROT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 27 Décembre 1901, à Nice (Alpes-Maritimes)

LA CRÉATININÉMIE

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1932

LE DOYEN : M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GREGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TESSIER.
Clinique chirurgicale.	DEL BET.
	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE
	MULON.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . . Neurologie et Psychiatrie.
 CHAILLEY-BERT. . . Physiologie.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) . . Pathologie médicale.
 SANNIE. Chimie biologique.
 BROCCQ. Pathologie chirurgicale
 BRULE. Pathologie médicale.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. . . . Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. Pathologie médicale.
 ECALLE. Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. Bactériologie.
 GATELLIER. Pathologie chirurgicale
 GIROUD. Histologie.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HOVELACQUE. . . . Anatomie.
 HUTINEL. Pathologie médicale.
 JOANNON. Hygiène.
 LABBE (Henri) . . . Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy) . . Pathologie médicale.
 Oto - rhino - laryngologie.
 HUGUENIN. Anatomie pathologique
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. . . . Neuro-psychiâtrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 MILLOT. Histologie.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale
 MOREAU. Pathologie médicale
 MOULONGUET. . . . Pathologie chirurgicale
 MOURE. Pathologie chirurgicale
 Histologie.
 OBERLING. Anatomie pathologique
 OLIVIER. Anatomie.
 PIEDELIEVRE. . . . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUENU. Pathologie chirurgicale
 RICHEL. Physiologie.
 SEZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . . Parasitologie.
 RETTERER. Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI.Clinique médicale.
CHIRAY.Clinique médicale.
DEBRE.Clinique médicale.
DUVOIR.Clinique médicale.
BASSET.Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. ...Clinique chirurgicale.
MATHIEU.Clinique chirurgicale.
MOCQUOT.Clinique chirurgicale.
PROUST.Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ.Clinique chirurgicale.
LE LORIER.Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL.Clinique obstétricale.
METZGER.Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD.	Education physique.
WEIL-HALLE.	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Je dédie, avec toute mon affectueuse reconnaissance, cette thèse. Elle marque en effet, l'achèvement de ces études médicales, qu'il avait voulues pour moi, et qu'il m'a permis d'entreprendre.

A MA MÈRE ET A MA SŒUR

A MA FEMME

Avec toute mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR FR. RATHERY
PROFESSEUR DE CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DE LA PITIÉ.

Nous le remercions de la bienveillance constante qu'il nous a témoignée en nous acceptant dans son service comme externe puis comme interne, et en nous faisant le très grand honneur de présider notre thèse.

Les travaux que celle-ci résume n'ont été possibles que grâce à son appui; ils ont été effectués en effet dans son service et dans son laboratoire.

Nous le prions d'agréer l'hommage de notre respectueuse affection.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

PROFESSEUR AGRÉGÉ
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BICHAT

Qui nous a depuis de longues années constamment prodigué son appui et ses conseils. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre grande admiration et de notre affectueux et respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR J. MILHIT

MÉDECIN DE L'HÔPITAL HÉROLD

En souvenir des heures décisives passées à la Maison Dubois tandis que sous sa paternelle direction commençait notre internat.

Hommage de notre respectueuse et affectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

M. LE PROFESSEUR ACHARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ
MÉDECIN DE L'HÔPITAL COCHIN

Qui a bien voulu nous accepter comme
externe et qui nous a accueilli dans son ser-
vice durant les mois qui ont précédé le début
de notre internat.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR Ch. LAUBRY

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

Qui a trois reprises différentes a bien voulu
nous faire bénéficier de son enseignement.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR SÉZARY

PROFESSEUR AGRÉGÉ
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

En souvenir de notre trop court stage de
Dermatologie.

Hommage de notre reconnaissance et de
notre respectueux dévouement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

STAGE

- 1921 — M. LE PROFESSEUR WIDAL (in memoriam)
M. LE PROFESSEUR HARTMANN
M. LE DOCTEUR OETTINGER (in memoriam)
M. LE DOCTEUR LAUBRY

EXTERNAT

- 1922 — M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER
1923 — M. LE PROFESSEUR ACHARD
1925 — M. LE PROFESSEUR RATHERY

PROVISORIAT

- 1924 — M. LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
M. LE DOCTEUR AMEUILLE

INTERNAT

- 1928 — M. LE DOCTEUR MILHIT
1929 — M. LE DOCTEUR LAUBRY
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY
1930 — M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR VALLERY-RADOT
1931 — M. LE PROFESSEUR RATHERY.

A MM. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE, LE DOCTEUR MARCHAL, LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU, LES DOCTEURS LOUIS RAMOND, ANDRÉ RAVINA, ROUILLARD, SCHULMANN, MÉDECINS DES HÔPITAUX DE PARIS.

A MM. LES DOCTEURS AMELINE, DENIKER, OBERLIN, SAUVÉ CHIRURGIENS DES HÔPITAUX DE PARIS.

A MM. LES DOCTEURS BARIÉTY, BITH, BLAMOUTIER, GAUME FROMENT, MOUZON, ROUTIER, WALSER.

INTRODUCTION

La pathologie rénale a depuis 30 ans environ considérablement évolué. De nombreux auteurs ont en particulier montré toute l'importance des études humorales chez les néphritiques et les travaux entrepris ont donné des bases nouvelles à la physiopathologie des maladies du rein.

Parmi les syndrômes humoraux ainsi individualisés la rétention azotée est l'un des plus intéressants et son importance a été bien établie par les travaux de Widal et de Strauss. Les travaux de ces deux auteurs ont orienté d'emblée dans deux voies différentes l'étude de l'Azotémie. Strauss en effet préconise comme moyen d'étude le dosage de l'azote total non colloïdal du sang et l'école allemande est dans son ensemble demeurée fidèle à cette recherche. En France au contraire à la suite du mémoire initial de Widal c'est le dosage de l'Urée sanguine qui est entré dans la pratique et la valeur de cette dernière méthode est actuellement universellement reconnue. Mais si l'urée est un des principaux composants de l'Azote non protéique du sérum elle est loin d'être le seul. Carnot a en effet depuis longtemps attiré l'attention sur la différence des chiffres obtenus en dosant l'urée san-

guine par le Xanthidrol et par l'Hypobromite. Rathery a rapporté une série de cas où le taux de l'azote résiduel est obtenu par différence entre le chiffre de l'azote total et celui de l'azote uréique dosé par le Xanthidrol. Cet auteur montre l'intérêt de la recherche chez les néphritiques de ce que Widal et Ronchèse ont appelé l'azote résiduel, mais il estime comme Carnot que cette recherche ne saurait remplacer celle de l'urée sanguine. Carnot et Rathery considèrent que cet azote résiduel global doit être dissocié en plusieurs éléments dont la recherche séparée peut fournir des résultats intéressants. Or comme l'ont établi Widal et Laudat la composition de l'azote humoral est la suivante : Azote uréique : 52,55 % ; Azote résiduel : 47,45 %. Cet azote résiduel comprend lui-même les éléments suivants : Azote de l'acide urique : 6,55 % ; Azote créatinique (créatine et créatinine) : 6 % ; Azote ammoniacal et aminé : 18,10 % ; Azote restant dosé par différence : 16,8 %. Il pouvait donc paraître intéressant d'étudier la créatinine puisque ce corps azoté se trouve être un des composants principaux de l'azote résiduel. De nombreux travaux, étrangers pour la plupart, ont été consacrés aux rétentions sanguines de la créatinine depuis que les travaux de Folin ont mis au point une méthode pratique de dosage. Nous avons essayé de faire la synthèse de ces nombreux travaux et de nous rendre compte au cours de recherches personnelles des cas où le dosage de la créatinine se trouve indiqué. Nous pensons en effet que ce dosage ne peut en aucun cas être substitué à celui de l'urée.

Il peut seulement compléter les données de celui-ci

et ce sont précisément les cas où les rétentions de ces deux corps sont dissociées qui sont les plus intéressants. Urée et créatinine sont des déchets azotés d'origine différente. Ce ne sont pas les mêmes organes qui interviennent dans leur élaboration et leur métabolisme. On peut donc espérer tirer de l'étude comparée de leur rétention des renseignements sur le rôle si important des facteurs extrarénaux au cours du mal de Bright.

En fixant ce but à notre travail, nous croyons interpréter fidèlement la pensée de notre maître le professeur Rathery, qui a bien voulu nous proposer ce sujet de thèse. Nous croyons aussi, être fidèle à l'enseignement de notre autre maître Pasteur Vallery-Radot, qui a bien voulu à diverses reprises nous associer à ses recherches sur les néphrites expérimentales.

Nous prions le professeur Tiffeneau qui nous a aidé de ses conseils pour la mise au point de notre technique de dosage, d'agréer ici nos remerciements et l'hommage de notre respectueuse reconnaissance. Nous sommes heureux également de remercier du concours qu'elles ont bien voulu nous apporter, Mlle Gauthier-Villars, chef de laboratoire à la Faculté, qui a interprété nos préparations anatomiques et Mlle Battaille, interne en pharmacie à l'Hôtel-Dieu, qui nous a aidé à plusieurs reprises dans nos recherches.

AVANT-PROPOS

Bien que notre étude concerne essentiellement les variations du taux de la créatinine dans le sang à l'état normal et pathologique, nous avons été obligé de résumer au début de ce travail quelques notions chimiques. Nous avons dû également faire une étude critique approfondie des procédés de dosage et un exposé des lois qui régissent le métabolisme de la créatinine et de la créatine.

Ces exposés étaient indispensables à la compréhension du sujet.

Aux notions chimiques et aux procédés de dosage nous consacrons la première partie de cette monographie. La seconde comporte l'étude du métabolisme. Dans les deux dernières se trouvent exposées nos recherches cliniques et expérimentales.

PREMIÈRE PARTIE

Chimie et Dosage

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS DE CHIMIE

Nous croyons nécessaire avant de commencer l'étude de la créatininémie, de rappeler en quelques mots les caractéristiques chimiques de la créatinine et d'indiquer sa parenté avec quelques corps voisins.

La *créatinine* a été découverte par Liëbig. C'est un produit blanc, cristallisable, soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther.

La solubilité dans l'eau est de 1 partie de créatinine pour 11 parties 1/2 d'eau à 16 degrés. Elle augmente avec la température. La solution est de réaction alcaline.

Parmi les réactions de la créatinine, la plus importante est la réaction de Jaffé. Cette réaction est obtenue en ajoutant à la solution de créatinine de l'acide picrique saturé et quelques gouttes de lessive de soude ou de potasse ; on obtient ainsi une coloration rouge caractéristique. Cette réaction sert de base au dosage colorimétrique de la créatinine.

D'autres réactions ont été décrites : réaction de Weyl,

CORPS VOISINS DE LA CRÉATININE

La parenté chimique de la créatine et de la créatinine est donc extrêmement étroite. Nous aurons à tenir compte dans la suite de notre exposé de corps chimiques voisins des corps créatiniques ; ce sont tout d'abord une série de dérivés de la guanine ; la guanidine, méthylguanidine, la glycoeyamine, l'acide méthylguanidinebutyrique.

La guanine et la guanidine sont, comme on peut s'en rendre compte par l'étude des formules des corps, très proches de la créatine et le passage de l'acide guanidine acétique à celle-ci est possible.

L'arginine est un dérivé de la guanidine et semble remplir un rôle analogue à la créatine dans les muscles de certains invertébrés (Abderhalden).

La sarcosine peut être obtenue à partir de la créatine par hydrolyse avec formation d'une molécule d'urée.

La méthylhydantoïne peut être obtenue à partir de la créatinine par hydrolyse avec formation d'une molécule d'ammoniaque.

On conçoit que dans ces conditions de nombreux travaux aient tenté de préciser si, chez l'être vivant, l'élaboration de créatine aux dépens de ces différents corps était possible. C'est pour faciliter la compréhension de ces travaux que nous avons cru devoir rappeler en commençant ces quelques notions de chimie biologique.

CHAPITRE II

DOSAGE DE LA CRÉATININE DANS LE SANG

Le dosage de la créatinine peut être réalisé en pratique par plusieurs méthodes qui toutes utilisent la réaction de Jaffé.

Principe du dosage.

Le *Principe commun* de ces méthodes de dosage est le suivant :

Si l'on ajoute à un filtrat de sang désalbuminé de l'acide picrique et de la lessive de soude, il se développe une coloration rouge dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de créatinine renfermée par le sang. On peut déterminer au colorimètre l'intensité de cette coloration par rapport à celle d'un témoin renfermant une quantité connue de créatinine et connaître ainsi par comparaison la quantité de créatinine contenue dans le sang.

Cette coloration rouge serait due pour Chapman à la formation d'un mélange des sels de soude des acides monoaminodinitrophénol (acide picramique) et diaminodinitrophénol. Il faut reconnaître que les preuves

manquent en faveur de cette hypothèse qui n'a guère pour elle que des analogies de coloration. D'ailleurs les recherches de Greenwald et de Anslow et King sur le mécanisme de la réaction de Jaffé, semblent avoir élucidé d'une manière définitive le problème précédent. Le composé rouge est formé par l'union d'une molécule de créatinine avec 1 molécule d'acide picrique et deux molécules de soude. Ce composé a été isolé à l'état pur par Greenwald sous forme d'une poudre rouge brillante hygroscopique. Sa formule de constitution n'est pas complètement précisée, malgré les travaux d'Anslow et King. C'est en tout cas ce composé ou un de ses tautomères qui donne la réaction de Jaffé.

D'autres combinaisons avec l'acide picrique sont possibles, notamment une combinaison d'une molécule d'acide picrique avec deux molécules de créatinine. Cette combinaison a été isolée à l'état pur ou combinée à 3 et 2,5 molécules de soude. Elle ne donne la réaction de Jaffé qu'en présence d'acide acétique dilué.

Méthodes de dosage.

En partant du principe précédent plusieurs techniques sont possibles que séparent seulement des variations de détail portant les unes sur le procédé de désalbumination du sang, les autres sur l'établissement de l'échelle colorimétrique. La technique que nous avons employée est celle de Folin.

TECHNIQUE DE FOLIN

Les Réactifs

Les réactifs nécessaires sont les suivants :

1° *Acide picrique purifié et sec.*

Notre acide a été purifié en utilisant le procédé de S. R. Bénédict.

On verse dans un flacon de deux litres en pyrex, 400 gr. d'acide picrique commercial et on ajoute un litre de benzine pure. On fait bouillir énergiquement sur un bain de sable en agitant de temps en temps. Dès que l'ébullition s'est établie l'acide picrique se dissout pratiquement en totalité laissant un résidu d'impuretés. Le mélange aussi près que possible du point d'ébullition est versé dans un grand filtre à plis imbibé de benzine.

Verser lentement pour que le résidu d'impuretés ne tombe pas dans le filtre mais reste dans le fond du ballon. Le filtrat est reçu dans un récipient de deux litres environ. Après la filtration, le récipient est chauffé au bain de sable jusqu'à ce que l'acide picrique qui avait déjà cristallisé se redissolve, puis le récipient couvert est abandonné quelques heures à la température du laboratoire. L'acide picrique cristallise au fond et sur les parois du flacon en grandes aiguilles jaunes desquelles on peut enlever sans filtration l'excès de benzine. La masse cristalline est lavée deux fois avec 75 cc de benzine chaque fois et le résidu est laissé à égoutter de 15 à 20 minutes. L'acide picrique est ensuite séché, soit à l'air libre, soit à l'étuve à 80 °. Le produit est ensuite pilé légèrement au mortier et conservé dans un flacon en verre jaune.

La purification peut être également effectuée par la technique de Halverson et Bergeim qui nous a paru moins pratique.

Ce procédé est le suivant : 50 grammes environ d'acide picrique sont dissous dans 700 grammes d'eau distillée.

Bouillir jusqu'à ce que le mélange devienne limpide. Pendant l'ébullition on ajoute 10 cc. de solution concentrée d'acide chlorhydrique. Laisser refroidir. Le précipité est lavé après décantation avec 150 cc. d'eau distillée. Répéter la cristallisation. Filtrer sur Buchner et laver avec 150 cc d'eau distillée. Dessécher dans un dessiccateur. Le rendement est de 60 %.

II° *Solution saturée d'acide picrique :*

La solution saturée d'acide picrique est essayée avant l'emploi suivant le procédé de Folin et Doisy.

A 20 cc. de solution saturée d'acide picrique on ajoute 1 cc. de solution de soude à 10 %. On attend 15 minutes et l'on compare au colorimètre la teinte de la solution sodée et celle de la solution primitive. La couleur du picrate alcalin ne doit pas être plus de deux fois plus forte que celle de la solution d'acide picrique pur. Si l'acide picrique est très pur la solution de picrate alcalin est seulement une fois et demi plus colorée que la solution d'acide picrique.

III° *Solution de soude à 10 %.*

IV° *Solution stock de créatinine :*

Nous avons employé une solution stock de créatinine à 1/1000 dans de l'acide chlorhydrique décinormal contenant par conséquent 1 mgr de créatinine par cc. La créatinine utilisée était une créatinine commerciale.

La préparation des étalons.

Pour préparer les étalons nous avons procédé de la manière suivante :

1° 1/2 cc. de la solution stock est mis dans une fiole jaugée de 25 cc. On complète avec de la solution saturée d'acide picrique jusqu'au trait de jauge. La solution contient 0 mgr. 02 de créatinine par cc.

2° En partant de cette première solution que nous appellerons A on peut facilement préparer les trois étalons nécessaires au dosage.

Préparation du premier étalon.

Dans une fiole jaugée de 20 cc., on met 10 cc. de solution A et 10 cc. de solution saturée d'acide picrique. Cet étalon contient 10 mgrs. de créatinine par litre.

Préparation du deuxième étalon.

Dans une fiole jaugée de 20 cc. on met 5 cc. de solution A et l'on complète avec de la solution saturée d'acide picrique. Cet étalon contient 5 mgrs de créatinine par litre.

Préparation du troisième étalon.

Dans une fiole jaugée de 30 cc. on met 5 cc. de solution A et l'on complète avec 25 cc. de solution saturée d'acide picrique. Cet étalon contient 3 mgrs de créatinine par litre.

Ce procédé de préparation des étalons qui nous a été conseillé par M. le professeur Tiffeneau nous a paru particulièrement pratique.

La préparation de l'échantillon soumis au dosage.

Tous nos dosages ont été pratiqués sur du sérum sanguin aussi pur que possible.

Dans une fiole jaugée de 25 cc. on introduit 5 cc. de sérum mesuré à la pipette. On ajoute une petite quantité de solution saturée d'acide picrique, puis 0 gr. 50 environ d'acide picrique purifié et sec ; et l'on complète avec la solution saturée d'acide picrique jusqu'au trait de jauge.

On attend 20 à 30 minutes durant lesquelles on agite avec soin le mélange à plusieurs reprises. Au bout de ce temps on filtre. Le filtrat sert au dosage colorimétrique. Myers, conseille une méthode un peu différente et remplace la solution saturée d'acide picrique par de l'eau

distillée. On met alors dans le mélange 1 gramme d'acide picrique sec.

Nous avons tout d'abord employé cette dernière méthode. Nous lui avons préféré ultérieurement celle de Folin car, comme le fait remarquer Greenwald on n'est jamais sûr avec la technique de Myers d'obtenir une concentration en acide picrique voisine de la saturation.

Greenwald et Mac Guire ont trouvé parfois une concentration de 0,1 % au lieu de la concentration de 0,8 % qui est recherchée. Cet inconvénient disparaît en grande partie avec la méthode de Folin dont nous conseillons l'emploi.

Notre expérimentation sur le lapin nous a amené à pratiquer le dosage sur de plus petites quantités de sérum.

Nous avons utilisé pour cela des tubes jaugés de 10 cc. dans lesquels nous mettions 2 cc. de sérum, 0 gr. 20 environ d'acide picrique pur et de la solution saturée jusqu'au trait de jauge. Les résultats ont été identiques à ceux obtenus avec des quantités plus grandes de sérum.

Nous avons voulu opérer sur de plus petites quantités encore en utilisant un tube jaugé de 5 cc. Nous employons alors 1 cc. de sérum, 0 gr. 10 environ d'acide picrique et de la solution saturée jusqu'au trait de jauge. Pour éviter la perte de liquide due au filtrage sur papier nous centrifugeons le mélange. Ce procédé plus délicat nous a paru comporter une multiplication des causes d'erreur due aux petites quantités employées. Il ne peut constituer qu'un pis aller.

Le dosage.

Pour le dosage nous avons utilisé un colorimètre-type Dubosq : le microcolorimètre de Baudouin.

Le dosage est pratiqué de la manière suivante : on prélève à la pipette 10 cc. de chacun des trois étalons et 10 cc. des filtrats sériques à examiner. On ajoute à chacun des tubes 0 cc.,5 de solution de soude à 10 %. On abandonne au repos et à l'obscurité pendant 8 à 10 minute. On choisit parmi les étalons celui dont la coloration se rapproche le plus de celle de l'échantillon de filtrat sérique et on dose au colorimètre.

Lorsqu'on dispose d'un jeu de godets pour le colorimètre on peut facilement avec un peu d'habitude faire 3 ou à la rigueur 4 dosages avec la même échelle.

Il faut pour celà aller suffisamment vite car le maximum de teinte ne persiste qu'entre 10 et 15 minutes.

Chez le lapin, nous avons été amené parfois à opérer sur 5 cc. ou 2 cc. de filtrat ; il suffit d'avoir une pipette précise pour pouvoir réduire en proportion la quantité de soude employée.

Calcul.

Après avoir établi au colorimètre l'égalité de teinte entre le filtrat sérique et l'étalon choisi, on calcule comme suit la quantité de créatinine :

$$\frac{E}{X} \times C \times D = n \text{ milligrammes par litre.}$$

Dans cette expression E représente la hauteur de la solution étalon.

X la hauteur au colorimètre du filtrat sérique à égalité de teinte avec la solution étalon.

C est la concentration en milligrammes par litre de l'étalon.

D la dilution du sang.

Dans l'ensemble il s'agit d'un dosage minutieux mais nullement délicat qui a cependant le défaut de nécessiter un matériel de verrerie assez important.

* * *

Nous avons voulu, étant données les critiques qui lui ont été adressées et que nous résumons d'autre part, vérifier au point de vue pratique son degré d'approximation. Nous avons recherché cela par deux moyens :

Tout d'abord nous avons pratiqué à plusieurs reprises deux dosages sur des échantillons différents de filtrat préparés avec le même sérum, nous avons trouvé très sensiblement les mêmes résultats.

Ensuite en collaboration avec Mlle Battaille, interne en pharmacie à l'Hôtel-Dieu, nous avons cherché à doser la créatinine dans des échantillons contenant une quantité connue de ce produit. Nous opérions comme suit : Nous prenions un sérum de cheval dans lequel nous dosions la créatinine puis à ce sérum nous ajoutions des quantités connues de créatinine ; nous avons retrouvé avec une approximation très grande les quantités ainsi ajoutées.

Ces résultats sont d'ailleurs d'autant plus approchés que les quantités de créatinine sont plus élevées.

Cette différence d'approximation tient à la colorimétrie. Celle-ci pour les petites quantités porte sur des nuances jaune citron ou jaune serin pour lesquelles les variations de tonalité sont souvent difficiles à apprécier, au contraire avec la teinte orangée ou rouge des échantillons riches en créatinine la lecture colorimétrique est beaucoup plus facile. Il nous est donc difficile d'exprimer par un chiffre exact le degré global d'approximation. Mlle Wahl dans sa thèse estime que l'erreur est seulement de 0,5 à 1 %.

CRITIQUES ADRESSÉES AU DOSAGE DE LA CRÉATININÉMIE PAR LA MÉTHODE DE FOLIN

Quelques critiques ont été adressées à la méthode de Folin et Myers.

Dans l'ensemble nous les grouperons en trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous envisagerons les critiques adressées à la méthode elle-même.

Dans un second chapitre les difficultés apportées au dosage par la présence de certains corps normaux ou pathologiques du sang.

Dans un troisième chapitre nous verrons les difficultés particulières apportées au dosage par le fait que l'on emploie le sérum, le plasma, ou le sang total

Critiques adressées à la méthode elle-même.

Peu de temps après son introduction en clinique la méthode de Folin fut l'objet de critiques acerbes de la part de Mac Crudden et Sargent ; et ces auteurs sont allés jusqu'à dénier toute valeur scientifique au procédé de dosage employé.

Ces critiques, que leur outrance même rendait peu vraisemblables, ont eu du moins le mérite de faire préciser par différents auteurs (Folin, Myers, Denis, Hunter, Campbell, Wilson et Plass, Gettler), les petites causes d'erreur à l'abri desquelles on peut facilement se mettre comme nous avons pu nous en rendre compte nous-même au cours des 400 dosages environ que nous avons personnellement exécutés. Pour que le dosage soit exact il faut prendre les précautions que nous allons indiquer :

1° *Nécessité d'avoir un acide picrique pur.* Il est tout d'abord absolument nécessaire d'avoir à sa disposition un acide picrique parfaitement pur. Pour ce faire, deux méthodes peuvent être employées celle de Benedict et celle de Halverson et Bergeim. C'est la première qui a été utilisée par nous. Pour faire la preuve de la pureté du produit, le procédé de Folin et Doisy décrit plus haut est d'un grand intérêt pratique. Cette cause d'erreur ne doit donc pas entrer en ligne de compte.

2° *Nécessité de se servir de solutions fraîches.* Une deuxième cause d'erreur tient à l'emploi de solutions trop vieilles. La solution d'acide picrique s'altère à la lumière

(Wilson et Plass) et contient dès lors une substance capable de donner avec la soude un composé rouge (Hunter et Campbell). Il faut rejeter toute solution vieille d'un mois. La solution de créatinine elle aussi s'altère vite : la créatinine se transforme en créatine, surtout si la solution n'a pas été acidifiée ; nous-même avons dû annuler une fois une série de résultats pour avoir employé par erreur une solution vieille de deux mois et demi. Nous conseillons donc de rejeter là encore toute solution vieille de plus d'un mois.

3° Une troisième cause d'erreur tient à *l'emploi de l'oxalate* qui a une action empêchante sur la formation du complexe créatinine-acide picrique (Gettler), et pourrait conduire de ce fait à sous-estimer la quantité de créatinine. Il faut donc en employer un minimum si l'on croit devoir faire le dosage sur le plasma et non sur le sérum.

4° *Difficulté d'apprécier les hypocréatininémies.* Enfin un dernier point à plus d'importance bien qu'il ne concerne en fait que les dosages de petites quantités de créatinine. Ce point est bien mis en évidence par Gettler. Cet auteur montre, en effet, que la couleur rouge que l'on dose colorimétriquement n'est pas due uniquement à la créatinine, mais est une coloration totale résultant de la créatinine, des picrates alcalins et peut-être aussi de combinaisons de l'acide picrique avec les albumines.

D'après Gettler, dans une solution contenant 1 pour 1000 de créatinine, la coloration due à celle-ci ne forme que 23 % de la coloration totale.

Pour une solution à 20 pour 1000 la coloration due à la créatinine est de 83 %. Au delà de ce chiffre la totalité de la coloration est due à la créatinine. Pour corriger ces erreurs Gettler a établi une table de correction. Une première réponse à faire aux critiques de Gettler, est que ses objections valent aussi pour l'échelle colorimétrique. Qu'il s'agisse en effet de l'étalon ou de l'échantillon soumis au dosage, dans les deux cas, nous sommes en présence de solutions contenant une quantité donnée de soude, de l'acide picrique à saturation et une proportion variable de créatinine.

Donc automatiquement, dans la méthode que nous avons employée, cette erreur doit se trouver neutralisée. Elle garde par contre toute sa portée si l'étalon est fabriqué avec une solution de bichromate de potasse.

Plus grave est l'objection qui résulte d'une expérience de Greenwald et Mac Guire. Ces auteurs ont préparé le mélange suivant : 30 mgr. d'urée, 100 mgr. de glucose, 25 cc. de la solution standard d'acide urique de Benedict et Hitchcock (contenant 5 mgr d'acide urique, 3 cc. d'HCl, 400 cc. d'eau). Après évaporation ils dosent la créatinine et trouvent 0,1 mgr. de celle-ci. Le même résultat est obtenu après adjonction de 25 cc d'acide trichloracétique. Il y a donc dans le dosage de la créatinine à partir d'un produit biologique une partie de la coloration qui n'est pas due à la créatinine et qui n'est pas compensée par l'emploi de la méthode de Folin. Cette cause d'erreur est cependant négligeable en pratique (Greenwald).

En effet l'intensité de la coloration développée indé-

pendamment de la créatinine semble fixe quelle que soit la quantité de celle-ci et devient d'autant plus importante proportionnellement que la teneur en créatinine est plus faible. On peut donc en déduire que la méthode a une limite inférieure de sensibilité ce qui gêne seulement pour l'appréciation des hypocréatininémies.

Causes d'erreur dues à des composants normaux ou pathologiques du sang.

Ces causes d'erreur sont beaucoup plus importantes à connaître car elles peuvent limiter l'emploi de la méthode de Folin.

Le *chlorure de sodium*, le *phosphate acide de sodium* ne semblent modifier nullement la coloration obtenue (Mellanby).

La présence de *pigments biliaires* semble retarder légèrement l'apparition du maximum de coloration (M^{lle} Wahl), mais cette variation est minime d'autant que la majeure partie des pigments et sels biliaires est entraînée par les albumines au cours de leur précipitation.

L'influence du *glucose* et des corps acétoniques a fait l'objet de nombreuses études.

En ce qui concerne le glucose Kaufmann, Rose, Morris, Greenwald, Rathery, Binet, Deffins, pensent que sa présence dans l'urine apporte un retard à l'apparition du maximum de coloration et partant expose à une sous-estimation, à vrai dire minime, de la quantité de créatinine.

Hunter et Campbell trouvent au contraire que l'hyper-

glycémie expose à une surestimation de la quantité de créatinine qui peut aller jusqu'à 20 % dans les cas extrêmes mais qui est en pratique trop faible pour avoir beaucoup d'importance.

Folin et Doisy ne contestent pas ce fait mais pensent que l'erreur est évitable si l'on pratique la lecture au bout de 10 minutes. L'action du glucose s'exerçant surtout après ce temps.

L'action des *corps acétoniques* a été surtout étudiée dans l'urine avec des résultats variables. Van Hoogenhuyze et Verploegh trouvent une augmentation de la coloration. Graham et Poulton, Rathery et Deffins, Rose, Mlle Wahl trouvent une diminution de coloration. Pour Mlle Wahl cette diminution de coloration est très légère et négligeable pourvu que la lecture ne soit pas faite après 10 minutes.

Deffins dans sa thèse montre que la présence d'acétone et d'acide acétylacétique dans l'urine conduisent à sous-estimer la quantité de créatinine et cela d'autant plus que la quantité est plus forte. Cette erreur par défaut peut donc devenir considérable ; elle peut atteindre 12 % en présence de 15 grammes d'acétone par litre ; elle est de 4 % avec 0,1025 d'acide diacétique pour mille. L'action de l'acide β oxybutyrique s'exerce dans le même sens mais paraît moins considérable. Des résultats analogues sont apportés par Blau. Il y a donc là une cause d'erreur non négligeable bien que les taux d'acétonémie soient rarement aussi élevés que ci-dessus. L. Morris a proposé pour éviter ces causes d'erreur de précipiter la créatinine à 60 degrés à l'état de picrate acide de créati-

nine et de potassium. Ce précipité est dissous dans l'acide chlorhydrique, et la créatinine dosée colorimétriquement dans cette solution. C'est une méthode que nous n'avons pas expérimentée.

En résumé il faut retenir l'influence possible de l'hyper-glycémie et de l'acidose sur la marche de la réaction de Folin et sans dénier toute valeur au dosage de la créatinine chez les diabétiques il conviendra d'être moins absolu dans l'interprétation des résultats en pareil cas.

Causes d'erreur tenant à l'emploi du sang total

Une dernière série de causes d'erreur tient à l'emploi du sang total comme matériel de dosage.

Si, en effet, aucune objection sérieuse n'est à retenir concernant le dosage sur le sérum ; si le dosage effectué sur le plasma est facile et correct à condition toutefois que le taux de l'oxalate ne dépasse pas une certaine limite, par contre l'emploi du sang total est passible d'une série de critiques. Aussi, bien qu'elle soit employée par un certain nombre d'auteurs (Lesné, Hazard et Langle ; Turriés ; Fonteyne et Ingelbrecht ; Myers, Walter et Lough, etc...) cette méthode nous paraît-elle à rejeter.

La technique est en pareil cas cependant à peine plus compliquée comme on peut s'en rendre compte par le procédé suivant : Lesné, Hazard et Langle, conseillent de recueillir le sang dans un récipient contenant de l'oxalate de potasse dans la proportion de 2/1000. 10 cc.

de ce sang sont mesurés à la pipette et projetés dans 40 cc. d'eau. Après laquage on ajoute de l'acide picrique sec et l'on procède comme précédemment.

Fonteyne et Ingelbrecht déprotéinisent le sang total par adjonction de son volume d'acide trichloracétique à 20 % et opèrent ensuite suivant la méthode de Tcherkoff. (*Voir plus loin*, p. 43).

En pratique ce dosage donne des résultats constamment plus élevés que le même dosage pratiqué sur le sérum ou sur le plasma.

Wilson et Plass pensent que cette différence tient aux erreurs de colorimétrie.

Hunter et Campbell l'attribuent au fait qu'il existe dans le sang total une substance inconnue qui intervient dans la coloration totale obtenue en 10 minutes au cours de la méthode de Folin ; cette substance serait particulièrement abondante lorsque le sang a été laqué. Quant à la nature de cette substance les auteurs ne la précisent pas plus qu'ils ne prennent soin, d'ailleurs, d'étayer leur hypothèse ingénieuse sur des arguments convaincants.

Pour Boukovala la différence entre les résultats de dosages sur sang total et sur plasma tient tout simplement à une inégalité de répartition de la créatinine et cette conception outre sa simplicité a l'avantage d'être en accord avec tout ce que nous savons sur l'inégalité de répartition des diverses substances chimiques entre le plasma et les globules. Cette inégalité de répartition est en ce qui concerne la créatinine considérable chez les sujets normaux ; elle est en outre variable d'un cas à

l'autre ainsi qu'en font foi les dosages suivants publiés dans la thèse de Boukovala.

	Urée	Créatinine par litre de plasma	Créatinine par litre de globules
Cas n° 1	0,50	10 mgr.	27 mgr. 5
Cas n° 2	0,30	15	35
Cas n° 3	0,45	13	26
Cas n° 4	0,35	14	39
Cas n° 5	0,45	15	35
Cas n° 6	0,20	14	30
Cas n° 7	0,30	15	39
Cas n° 8	0,25	16	35
Cas n° 9	0,30	15	37

Cette différence existe encore dans les cas pathologiques mais semble s'atténuer lorsque l'azotémie s'élève ainsi que le montre le tableau suivant ou nous regroupons quelques-uns des résultats de Boukovala :

Diagnostics	Urée	Créatinine par litre de plasma	Créatinine par litre de globules
Néphrite chronique (début)	0,62	11 mgr.	25 mgr.
Néphrite azotémique	0,83	12	35
Néphrite urémique	1,00	62,5	24
Urémie gastro-intestinale	1,00	66,5	34
Néphrite urémique	1,60	75	62
Néphrite urémique	2,95	135	120
Adénome prostatique	1,40	55	55
Adénome prostatique	1,60	17	99
Adénome prostatique	1,50	21	43
Tuberculose rénale bilatérale	0,50	30	100

On pourrait à la rigueur objecter aux recherches de Boukovala le fait que les dosages ont été effectués sur du plasma oxalaté. Or l'oxalate à fortes doses peut, comme nous le rappelons d'autre part, atténuer l'intensité de la réaction de Jaffé. Cette objection a été prévue par Jeanbrau et Cristol qui ont comparé la teneur en créatinine du sérum et des globules ce qui permet d'éli-

miner la cause d'erreur précédente. Les résultats obtenus concordent avec ceux de Boukovala comme le montre le tableau suivant :

Observations	Créatinine par litres de sérum	Créatinine par litre de globules
N° 103	14 mgr.	30 mgr.
N° 97	12	30
N° 99	20	35
N° 116	12	10
N° 119	15	40
N° 121	135	120
N° 123	16	150
N° 127	13	170
N° 136	75	62

Tous ces résultats prouvent que le créatinine est inégalement répartie dans le plasma ou le sérum d'une part et les globules d'autre part. La teneur du plasma et du sérum semble par contre sensiblement la même comme l'ont montré Jeanbrau et Cristol.

Dans l'ensemble le taux de la créatinine plasmatique est plus faible que celui de la créatinine globulaire chez les sujets normaux ou présentant une azotémie modérée. Elle est égale ou plus forte dans certaines azotémies marquées.

Pour Boukovala cette teneur moins grande des globules en créatinine dans les cas d'azotémie tiendrait à une perméabilité diminuée de la membrane globulaire et cette perméabilité est sous la dépendance de la teneur en CO^2 du plasma et de la teneur en cholestérine du sang.

Quoiqu'il en soit un fait semble certain c'est que la créatinine n'est pas également répartie dans le plasma et les globules. Cette répartition n'obéit pas à une loi

constante mais les proportions en sont variables d'un cas à l'autre. D'autre part la proportion de globules et de plasma varie d'un échantillon de sang à l'autre. Il ne saurait donc être question comme le conseillent Hunter et Campbell de diminuer purement et simplement de 20 % les chiffres obtenus en dosant la créatinine dans le sang total. Il nous paraît plus simple si l'on ne fait qu'un dosage de le faire sur le plasma ou le sérum.

On peut aussi, si l'on veut, doser comparativement la créatinine dans les globules et le plasma, ce qui est évidemment plus scientifique mais aussi plus long. Quant à faire un dosage de créatinine sur le sang total cela donne en pratique aussi peu de renseignements que de faire globalement le dosage des chlorures du sang dans les mêmes conditions.

Autres procédés.

Des procédés de dosage autres que celui de Folin-Myers ont été préconisés. La plupart ne sont que des variantes du procédé initial et les modifications proposées portent sur le choix du désalbuminant et la technique de préparation des étalons. Seule la méthode de Greenwald et de Mac Guire est radicalement différente.

MODIFICATIONS DUES A L'EMPLOI D'UN DÉSALBUMINANT AUTRE QUE L'ACIDE PICRIQUE

Technique de Tchertkoff.

La technique de Tchertkoff constitue une variante de la technique de Myers dont l'originalité réside dans l'emploi de l'acide trichloracétique comme agent de désalbumination. Le procédé est le suivant : On précipite les albumines du sérum par l'acide trichloracétique au 1/10. A 2 cc. de filtrat on ajoute une quantité égale de solution d'acide picrique saturé et 1 cc. d'une lessive de soude à 20 %.

On laisse reposer 20 minutes et l'on dose colorimétriquement.

Les solutions étalons sont préparées de la manière suivante :

Dissoudre 50 milligrammes de créatinine dans 7 cc. 5 de solution saturée d'acide picrique. A ces 7 cc. 5 ajouter 7 cc. 5 d'acide trichloracétique à 1/100 et 3 cc. de lessive de soude à 20 %. Si la teneur en créatinine dépasse la concentration de cette solution on peut la diluer en ajoutant des proportions égales d'acide trichloracétique au 1/100 et de solution saturée d'acide picrique. Cette technique permettrait d'éviter une cause d'erreur due à la formation de combinaisons de l'acide picrique avec les albumines sériques. Cette cause d'erreur, si tant est qu'elle existe, nous a paru négligeable.

Technique de Hammett.

Hammett préconise pour les filtrats musculaires l'emploi d'une méthode qui est aussi applicable au sérum. Cette méthode est la suivante :

5 cc du liquide à examiner sont mis dans un tube à centrifuger jaugé à 15 cc. On ajoute 5 cc. d'eau distillée puis 2 cc d'une solution à 10 % de tungstate de soude et 2 cc d'une solution 2/3 N d'acide sulfurique. On complète à 15 cc avec de l'eau. Secouer. Centrifuger.

On prélève 10 cc de liquide clair ; on ajoute 10 cc de solution d'acide picrique saturé et 1 cc d'une solution de NaOH à 20 %.

On dose colorimétriquement.

Les étalons sont fabriqués en utilisant des mélanges faits de la manière suivante : un ou plusieurs centimètres cubes de solution stock de créatinine ; compléter à 10 cc. avec de l'eau distillée ; 1 cc. de NaOH à 10 % ; 10 cc. de solution saturée d'acide picrique. Nous n'avons jamais essayé cette méthode.

Procédé de Denis.

a) Denis préconise le procédé suivant : 10 cc. de sang, sérum ou plasma, sont mis dans une fiole jaugée de 50 cc. contenant 10 cc. d'eau et 6 cc. d'une solution à 20% d'acide M. Phosphorique. Agiter. Laisser reposer une heure. Compléter à 50 cc. avec de l'eau. Filtrer.

b) 10 cc. de filtrat sont mis dans un flacon jaugé de

25 cc., on ajoute 10 cc. d'une solution saturée d'acide picrique, 2 cc. de solution de soude à 10%. On complète à 25 cc. avec de l'eau. On laisse reposer et on dose colorimétriquement. Les résultats obtenus seraient dans l'ensemble un peu plus bas que ceux que donne la technique de Folin.

MODIFICATIONS DANS LA PRÉPARATION DES ÉTALONS

1° Emploi de la créatinine commerciale.

Nous avons employé pour la préparation de nos étalons colorimétriques une solution stock de créatinine au 1/1000 préparée à partir d'une créatinine commerciale. Cette méthode est passible de deux reproches : 1° La créatinine n'est pas toujours très pure ; 2° La solution s'altère. L'un et l'autre sont de peu de valeur si l'on choisit bien la créatinine que l'on emploie et si l'on fait usage de solutions fraîches. D'ailleurs le fait de dissoudre la créatinine dans de l'acide chlorhydrique N/10 peut prolonger la durée d'utilisation de la solution. Nous demeurons donc fidèle à la méthode employée.

2° Emploi du complexe chlorure de zinc-créatinine. Cette technique est celle qu'employait primitivement Folin. Elle est très utile lorsqu'on n'a pas à sa disposition de créatinine pure. Elle est inférieure à la précédente dans le cas contraire en raison de sa complexité.

3° Emploi du picrate de créatinine.

Cette méthode préconisée notamment par Thompson et par Edgar, nous semble excellente. Edgar conseille de préparer une solution contenant 1,5119 gr. par litre de picrate de créatinine, solution qui contient 0, mgr. 5 de créatinine par cc. Il faut donc utiliser des doses doubles de celles que l'on emploie pour la préparation des étalons à partir de la solution de créatinine au 1/1000. A cela près, la préparation des étalons demeure identique. Les avantages de l'emploi du picrate de créatinine sont pour Edgar les suivants :

- 1° La solution se conserve longtemps sans s'altérer ;
- 2° La picrate de créatinine permet d'utiliser un test de pureté intéressant qui est son point de fusion à 205° 5 (C).

Par ailleurs la préparation du picrate de créatinine peut être effectuée facilement à partir de la créatinine commerciale. Cette méthode ne rencontre donc aucune objection sérieuse.

4° Emploi du bichromate de potasse.

Une modification possible de la méthode de Folin-Myers réside dans l'emploi d'une solution de bichromate de potasse pour la fabrication de l'échelle colorimétrique. C'est un procédé rapide, commode et peu coûteux.

Comme l'a montré Folin une solution demi normale de bichromate de potasse soit une solution de 147 gr. de bichromate dans un litre d'eau distillée a une teinte identique à celle d'une solution de créatinine à 1/1000.

L'emploi de cette solution expose à des erreurs d'approximation. Tout d'abord le bichromate ne peut être

étalonné que par comparaison ; ensuite il nous a semblé que la nuance obtenue n'était pas exactement la même que celle de la solution de créatinine dans l'acide picrique et que la colorimétrie était de ce fait moins précise.

Enfin comme le remarque Edgar, la coloration développée par la réaction de Jaffé dépend de conditions de température, de temps, de concentration, toutes causes qui agissent également sur l'étalon et l'échantillon dans la méthode de Folin mais qui ne modifient pas l'échelle préparée avec du bichromate de potasse.

Nous croyons donc devoir déconseiller l'emploi de ce procédé qui est actuellement abandonné par Folin lui-même.

C'est également sur l'emploi du bichromate de potasse (à 49 gr. 08 pour 1000) qu'est basée la technique conseillée par Moreau et Diamant. Il est incontestable que l'emploi du créatinimètre de Moreau qui permet de lire « immédiatement et sans calcul » le taux de la créatinémie serait de nature à simplifier le dosage, mais cette simplification semble être réalisée aux dépens de l'approximation. Aux causes d'erreur dues à l'emploi du bichromate de potasse s'ajoutent celles forcément inhérentes à la construction, si soignée soit-elle, de l'appareil décrit.

Technique de Greenwald et Mac Guire.

Cette technique procède d'un principe différent ; ce principe réside dans le fait démontré par ces auteurs que

par agitation avec du kaolin on entraîne la créatinine qui peut se trouver contenue dans une solution, sans modifier la quantité de créatinine totale qui peut se trouver dissoute dans cette même solution.

Si l'on dose donc la créatinine totale avant et après agitation avec du kaolin on obtient le taux de créatinine. Cette méthode de dosage paraît extrêmement intéressante, mais sa technique plus délicate semble devoir en rendre l'emploi peu usuel en clinique.

DEUXIÈME PARTIE

Métabolisme des Corps
Créatiniques

CHAPITRE PREMIER

CRÉATINE ET CRÉATININE

La parenté chimique étroite de la créatine et de la créatinine laisse prévoir une parenté étroite de ces corps au cours du métabolisme animal. Cette parenté est aujourd'hui prouvée par les expériences *in vitro* et des expériences sur l'être vivant.

In vitro la transformation réversible de la créatine en créatinine est formellement démontrée. Elle s'effectue sous l'action de la chaleur en milieu acide. La transformation inverse est possible en milieu alcalin ou neutre. La créatine et la créatinine forment donc un système de dissociation dont Eadie et Hunter ont récemment déterminé les constantes.

Chez l'être vivant les possibilités de transformation de la créatine en créatinine et de la créatinine en créatine ont fait l'objet de nombreuses études.

Transformation de la créatine en créatinine.

La transformation de la créatine en créatinine soupçonnée par Liebig a été niée autrefois par Klercker, Mellanby et Folin, mais l'ensemble des expériences actuelles prouve qu'elle est parfaitement possible et Folin lui même, semble s'être rallié actuellement à cette opinion.

Ces expériences reposent sur des principes différents. Certains auteurs ont examiné les modifications de l'excrétion créatinique après ingestion ou injection de créatine; d'autres ont cherché à obtenir la transformation de la créatine en créatinine au cours de l'autolyse aseptique et au cours d'expériences de perfusion.

Le dosage de l'excrétion de créatinine après ingestion ou injection de créatine a été maintes fois pratiqué avec des résultats variables. L'ingestion a autrefois donné à Folin des résultats négatifs et la créatine ingérée fut retrouvée non modifiée dans l'urine. Van Hoogenhuyze et Verploegh ingérant quotidiennement 2 gr de créatine voient augmenter bien que faiblement leur créatininurie.

Gibson et Martin; Rose, Ellis et Helming; Rose et Dimmitt confirment ces derniers résultats et obtiennent aussi bien chez l'homme que chez la femme une augmentation de la créatinine urinaire par ingestion de créatine.

Bollmann au cours d'expériences prolongées n'obtient au début aucune augmentation de la créatinine

urinaire par ingestion de créatine. Cette augmentation n'apparaît que si cette absorption est continuée plusieurs jours elle ne disparaît pas immédiatement par suppression de l'ingestion créatinique.

Twort et Mellanby préconisent ensuite l'introduction par voie parentérale pour éviter que la créatine ne soit modifiée ou détruite au cours de son passage dans l'intestin. Cette voie d'introduction est utilisée chez le lapin et chez le chien par Pekelharing et Van Hoogenhuyze, Lyman et Trimby, et ces auteurs obtiennent eux aussi une augmentation de la créatininurie, par contre l'injection intra-veineuse de créatine n'a pas augmenté la créatininurie dans un cas de Bollmann. D'autre part Hammett, Gottlieb et Stangassinger Myers et Fine ont obtenu des résultats positifs au cours de l'autolyse musculaire et hépatique. La perfusion hépatique a abouti au même résultat (Gottlieb et Stangassinger). Enfin Myers et Fine en démontrant la liaison de fait qui existe entre l'élimination de créatinine et la teneur en créatine des muscles dans les différentes espèces animales apportent une preuve de plus en faveur de cette transformation.

Transformation de la Créatinine en Créatine chez l'être vivant.

La transformation en créatine, de la créatinine injectée à l'être vivant ou ingérée par celui-ci n'a jamais été observée. (Rose et Dimmitt, Lyman et Trimby). Les résultats des expériences d'autolyse sont douteux Myers et Fine pensent qu'un apport massif de créatine

est capable de changer le sens de la réaction précédemment étudiée et d'entraîner une transformation de créatinine en créatine.

Il est à remarquer que ces conditions expérimentales s'écartent sensiblement de la physiologie normale et il ne semble pas qu'on puisse y voir une confirmation de la théorie de Mellanby, théorie d'après laquelle chez l'animal la créatine dériverait de la créatinine.

*Siège de la transformation de la créatine en créatinine
chez l'être vivant.*

Le rôle du muscle et celui du foie doivent tout d'abord être discutés.

Rôle du muscle.

Ce rôle possible du muscle en tant que siège de la transformation de la créatine en créatinine est admis par Myers et Fine, par Shaffer, par Chanutin. Myers et Fine font remarquer que le muscle contient plus de créatinine que n'en contient le sang normal et que ce rapport est inversé dans les néphrites. On peut déduire de celà que le muscle à l'état normal fabrique de la créatinine plus que le sang n'en peut enlever. En effet il ne s'agit pas d'une fixation de créatinine apportée par le sang car l'on ne pourrait pas expliquer que dans les cas de rétention de créatinine le taux de créatinine musculaire soit plus bas que celui de la créatinine sanguine. Une deuxième preuve est apportée par les expériences d'autolyse musculaire; Myers et Fine montrent en effet que la transformation de la

créatine en créatinine est possible en solution pure mais que l'autolyse musculaire l'accélère considérablement. Cette transformation porte indifféremment sur la créatine musculaire ou sur la créatine artificiellement ajoutée au filtrat. Ces faits sont admis par Shaffer. Hammett confirme et complète ces expériences et montre que la vitesse de la transformation dépend de la réaction du milieu. Si l'extrait est légèrement acide comme normalement, l'augmentation de créatinine est de 100 % en 24 H., elle est de 175 % si l'extrait est neutralisé avec des phosphates, et de 124 % si l'extrait est alcalin.

Rôle du foie.

Ce rôle du foie serait prouvé par les faits suivants (Gottlieb et Stangassinger, Turriés, Mlle Wahl).

a) l'intoxication par le phosphore (Mendel et Rose) le chloroforme (Howlands et Richards, Lindsay) augmente la créatine urinaire et diminue la créatinine,

b) par circulation artificielle le foie transformerait la créatine en créatinine,

c) l'autolyse de fragments de foie produit de la créatine qui se transforme ensuite en créatinine (Myers et Fine),

d) au point de vue clinique la créatininurie est diminuée dans les maladies de foie tandis qu'apparaît la créatinurie (Mlle Wahl).

Mais des objections sont à opposer à ces arguments.

Scaffidi conteste les résultats des expériences de circulation artificielle.

La fistule d'Eck ne modifie pas le métabolisme de la créatinine (Salaskin et Zaleski).

En fait une conclusion ferme semble difficile et l'on peut réfuter également certains des arguments et certaines des objections. Certes les expériences de circulation artificielle donnent des résultats discutables mais on peut en dire autant des expériences de fistules d'Eck (Chanutin). On doit par contre, retenir l'influence des intoxications et l'argument clinique de valeur qu'est la diminution de la créatininurie dans les maladies de foie.

Il semble donc que le foie aussi bien que le muscle puisse jouer un rôle dans la transformation de la créatine en créatinine. Une question se pose dès lors : celle de savoir si ce rôle est exclusif.

Or lorsqu'on étudie les nombreux travaux sur la question on est frappé, par le nombre des résultats positifs obtenus avec les organes les plus variés au cours des expériences d'autolyse ou de perfusion. C'est ainsi que le rein s'est révélé actif au cours d'expériences d'autolyse pratiquées par Gottlieb et Stangassinger, par Rothmann et par Gérard ; les fragments de cerveau ont la même action pour Hammett, des résultats positifs encore sont obtenus avec du tissu splénique, thyroïdien ou surrénal et la multiplicité de ces résultats donne une force singulière à la conception d'Hammett. Cet auteur admet en effet que la *transformation de la créatine en créatinine peut se faire partout dans l'organisme* et si la production de créatinine est plus abondante dans le muscle cela tient au fait que le muscle est particulièrement riche en créatine.

La vitesse de transformation est fonction de la température (Myers et Fine) et du ph. (Hahn et Schaffer, Hammett).

L'agent de cette action est peut-être une enzyme. Son rôle est admis par Gottlieb et Stangassinger, Van Hoogenhuyze et Verploegh, Rothmann, Rowe, Inouye, Palladin et Wallenbürger. Il est considéré comme possible mais non prouvé par Myers et Fine ; il est nié par Mellanby, par Folin, par Hammett, par Hahn et Schaffer. Pour ces derniers auteurs la transformation de la créatine en créatinine s'exécute pleinement de par les conditions physiques réalisées dans le muscle et à ce point de vue le ph. joue un rôle de premier plan.

Conclusion.

L'ensemble de cette discussion nous permet d'aboutir à la conclusion suivante.

La transformation de la créatine en créatinine est possible chez l'être vivant.

Cette transformation ne semble pas sous la dépendance d'un organe donné mais résulte probablement d'une propriété générale de l'organisme animal.

CHAPITRE II

L'ÉLIMINATION DES CORPS CRÉATINIQUES ET LES FACTEURS EXERÇANT UNE INFLUENCE SUR ELLE.

Les corps créatiniques sont excrétés presque uniquement par le rein. La bile ne joue aucun rôle dans cette excrétion ; l'intestin élimine peut-être une petite quantité de créatinine (Chanutin) mais son rôle demeure proportionnellement infime.

Excrétion créatinique et lois d'Ambard.

L'élimination rénale des corps créatiniques semble obéir aux lois d'Ambard (Cantinieux, Fonteyne et Ingelbrecht, Turriés, Chabanier, Laufberger).

On a même pu calculer la valeur de la constante créatininosécrétoire en appliquant à la créatinine soit la formule d'Ambard soit celle d'Austin, Stillmann et Van Slyke.

Ces travaux ayant à notre avis une valeur uniquement théorique nous nous bornerons à les résumer ici.

En appliquant à l'excrétion créatinique la formule d'Ambard, Cantinieaux obtient avec la créatinine préformée dosée dans le sérum une valeur de 0, 018 à 0,026. Cette valeur est de 0, 068 si l'on remplace dans les calculs la créatinine préformée par la créatinine totale.

En appliquant non plus la formule de la constante d'Ambard mais celle de la constante d'Austin, Stillmann et Van Slyke, Cantinieaux obtient des valeurs de 21 à 15 pour la créatinine préformée et de 5,1 à 5,7 pour la créatinine totale. Le taux normal de cette constante est en ce qui concerne l'urée de 7,5+ ou —3.

Cantinieaux rapproche ces divers résultats et constate qu'ils s'écartent considérablement des chiffres obtenus avec l'urée si l'on envisage la créatinine préformée. Les résultats sont au contraire très voisins si l'on envisage la créatinine totale. L'auteur en conclut que chez l'homme adulte l'excrétion de la créatinine par le rein est fonction de la créatininémie totale,

Fonteynes et Ingelbrecht aboutissent à des résultats différents. Pour ces auteurs chez l'homme normal le coefficient d'Ambard calculé en fonction de la créatinine préformée est de 0.039+ ou — 0,010 valeur analogue à celle que Chabanier trouve pour l'acide urique. La valeur oscille entre 0,080 et 0,291 si le calcul est effectué en fonction de la créatinine totale. Chez le chien, le coefficient est de 0,012 à 0,021 pour la créatinine préformée. Fonteyne et Ingelbrecht concluent de leur recherche que c'est le taux de la créatinine préformée qui régle

l'excrétion créatinique. Nous rappellerons que Fonteyne et Ingelbrecht font leurs dosages sur sang total laqué.

L'excrétion des corps créatiniques à l'état physiologique.

Lorsqu'on étudie l'excrétion urinaire des corps créatiniques il faut distinguer la créatinine préformée qui existe constamment dans l'urine et la créatine dont l'excrétion est transitoire ou pathologique. La créatinine est éliminée dans l'urine à la dose quotidienne de 20 à 30 mgr. par Kg. chez l'homme normal, de 13 à 14 mgr. par Kg. chez la femme, de 4 à 5 mgr. par Kg. chez le nourrisson et de 4 à 10 mgr. chez l'enfant (Turriès). La créatinine représente 5% de l'azote total urinaire; nous rappellerons en effet que la composition moyenne de celui-ci est la suivante : Urée : 82,29, Ammoniaque : 5,53, Créatinine : 4,46. Bases puriques : 0,14, Acide urique : 1,67, Indosé azoté : 5,91.

L'élimination de créatinine varie à l'état physiologique dans le courant de la journée. Ce cycle d'élimination a été étudié par Shaffer, par Schulz et par Neuwirth.

Shaffer estime que cette élimination est chez un sujet qui n'absorbe pas de créatinine, remarquablement constante non seulement jour par jour mais heure par heure.

Schulz postérieurement à Shaffer l'a trouvé irrégulière. Il existe pour lui deux maxima d'élimination qui

se placent entre 9 et 11 H. et 15 et 17 H. Ces maxima sont indépendants du repos et de l'alimentation. Newirth a des résultats analogues à ceux de Schulz. Pour ce dernier auteur la différence entre ses propres résultats et ceux de Shaffer tient à ce que celui-ci recueillait les urines d'une manière trop peu fréquente. Pour Simpson il faudrait faire entrer en ligne de compte le volume d'eau éliminé à chaque fois, ce volume relativement fixe dans les expériences de Shaffer, ne l'est pas dans celles de Schulz.

La créatine n'existe pas dans l'urine à l'état physiologique chez l'homme; elle apparaît chez la femme d'une manière périodique (Gamble et Goldsmith) ou permanente (Mc Laughlin et K. Blunt.). Elle est permanente chez les enfants même soumis à des régimes normaux. Cette différence n'a pas reçu à ce jour d'explication définitive.

La créatinurie des enfants serait due à l'alimentation particulièrement riche en lait de vache qui leur est fournie et à une tolérance moins grande de l'organisme liée vraisemblablement à un défaut de fixation par les muscles. Chez la femme ce dernier facteur serait seul en cause (Folin, Denis, Gamble, Goldsmith).

Causes modifiant l'élimination des corps créatiniques.

A l'état physiologique l'élimination des corps créatiniques peut être modifiée par toute une série de causes.

RÉGIME ALIMENTAIRE

Le jeûne modifie le métabolisme des corps créatiniques. Il fait apparaître dès les premiers jours la créatinurie tandis que l'élimination de créatinine persiste. Cette élimination de créatinine est alors remarquablement fixe : pour un même sujet, elle atteint de 0,50 à 2,50 par jour (Benedict et Myers) et son taux est proportionnel à la masse musculaire du sujet (Folin Mendel et Myers, Palladin, etc...). Cette fixité de la créatininurie au cours de l'inanition est présentée comme une preuve décisive de son origine endogène (Folin).

La ration des protides a sur l'élimination des corps créatiniques une influence qui après avoir été longtemps contestée est actuellement parfaitement établie par une série d'expériences poursuivies principalement par Denis. Cet auteur, dans une série de communications faites seul ou en collaboration avec Minot établit qu'un régime riche en protéines influence peu la créatininurie mais fait apparaître la créatinurie chez l'homme chez la femme et chez l'enfant. Les expériences ont été également positives chez cinq Basedowiens. Réciproquement la restriction des protides suffit à faire disparaître la créatinurie mais ne modifie pas la créatinurie.

Cette influence des protides alimentaires sur la créatinurie est confirmée par Gibson et Martin,

Steenbock et Gross, Gamble et Goldsmith, Terroine et Danmanville, ainsi que par Kossel. Mais il semble non moins évident que toutes les protéines n'ont pas la même action (Denis et Krammer, Denis et Minot, Rose); la caséine par exemple semble peu créatino-gène (Bollmann,) tandis que le petit lait l'est considérablement (Gamble et Goldsmith).

Ce fait devait conduire à rechercher d'une manière plus précise aux dépens de quels éléments protidiques la créatine pouvait être formée. C'est ce que nous verrons au chapitre suivant.

La ration de glucides joue aussi un rôle dans l'apparition de cette dernière. Ce rôle a été établi par Cathcart, par Lafayette B. Mendel et W. C. Rose, par Rose, Dimmitt et Bartlett, par Benedict.

Ces auteurs ont montré que l'excrétion de la créatine au cours du jeûne est inhibée chez le lapin si l'on fait ingérer des hydrates de carbone. Réciproquement, le diabète phloridzique et l'intoxication phosphorée qui troublent le métabolisme des glucides font aussi apparaître la créatine dans l'urine. Cette influence serait due pour ces auteurs au fait que les glucides interviennent dans la transformation de la créatine en créatinine ou dans l'oxydation de la créatine en urée. Pour reprendre une comparaison maintes fois utilisée le métabolisme cellulaire des corps créatiniques serait incomplet quand manque « le feu des hydrates de carbone ».

Cette liaison entre le métabolisme des glucides et celui de la créatine est également admise par Benedict.

Elle trouverait encore une confirmation dans des expériences de Pekelharing et Van Hoogenhuyze et de C.C. Wang. Pekelharing et Van Hoogenhuyze observent de la créatininurie en injectant de la créatine à un chien normal mais n'en obtiennent pas en pratiquant la même injection chez un chien qui jeûne (Turriès) C.C.Wang obtient 9 fois sur 10 une augmentation de la créatinine urinaire en augmentant la ration de de glucides de sujets normaux. Une objection a toutefois été faite, c'est que si l'on fait ingérer des protides à un chien qui jeûne on fait également disparaître la créatinurie (Wolf et Osterberg, Denis). A cette objection Rose répond que c'est peut-être le sucre élaboré aux dépens des protides qui intervient en pareil cas.

Il semble donc que dans l'ensemble on doive admettre une intervention des glucides dans le métabolisme des corps créatiniques et probablement dans la transformation de la créatine en son anhydride. Cette opinion a reçu une confirmation récente par les travaux de Riesser et Brentano (1930) qui observent une coïncidence constante entre la survenue de créatinurie et l'appauvrissement des muscles en glycogène constatés au cours de l'acidose, de la narcose, de la créatinurie spontanée, de l'intoxication par l'adrénaline la phloridzine et l'oxyde de carbone.

La ration des lipides ne semble avoir aucune influence.

La richesse ou la pauvreté en éléments minéraux ne modifie pas la créatininurie mais peut modifier l'élimination de créatine. Ces éléments agiraient pour Terroine et Danmanville en modifiant le coefficient

d'utilisation des protides et l'excrétion de la créatine est d'autant plus grande que leur dégradation est plus intense.

ÉQUILIBRE ACIDE — BASE

L'acidose fait apparaître la créatinurie comme le montre Underhill dans des expériences chez le lapin.

Cet auteur observe en effet les phénomènes suivants : des lapins nourris avec de l'avoine et du blé présentent de la créatinurie et de l'acidose.

Ces mêmes lapins nourris avec des carottes ont des urines alcalines et la créatinurie disparaît. L'adjonction d'HCl à un régime alcalinisant fait apparaître la créatinurie et l'acidose et réciproquement l'administration d'alcali peut faire disparaître l'acidose et la créatinurie dues à un régime acide.

Underhill constate en outre que la créatinine du début du jeûne peut être enrayée par l'administration d'alcali. Ce rôle de l'équilibre acide — base, n'est d'ailleurs par exclusif et Underhill constate que la créatinurie peut apparaître conjointement à de l'alcalose au cours de l'hypoglycémie phloridzique.

Ces travaux ont été critiqués par certains auteurs : Denis et Minot ont étudié les variations de la créatinurie après ingestion de bicarbonate de soude. De leurs expériences portant sur une hyperthyroïdienne, deux jeunes hommes et une femme normaux, ces au-

teurs concluent qu'il n'y a pas de rapport entre l'équilibre acide-base et l'excrétion de créatine.

Gamble et Goldsmith ont eux aussi étudié l'effet de l'ingestion de bicarbonate de soude sur la créatinurie chez l'enfant ; ils pensent également que s'il y a souvent coïncidence de l'acidose et de la créatinurie (jeûne, diabète) il n'y a entre ces deux facteurs aucun lien de causalité. Enfin Riesser et Brentano montrent que l'alcalose aussi bien que l'acidose peuvent faire apparaître la créatinurie.

Là encore il semble difficile de conclure et sans doute le fait qu'une partie des expériences a porté sur l'homme et l'autre partie sur l'animal explique les conclusions divergentes.

ROLE DU TRAVAIL MUSCULAIRE

L'influence du travail musculaire sur les éliminations créatiniques est diversement interprétée. Eichelberger admet que l'exercice augmente l'excrétion de créatine. Pour Bürger des analyses d'urine faites à courts intervalles chez un sujet soumis à un travail considérable montrent une hypercréatininurie pendant le travail et au contraire une diminution compensatrice de l'élimination créatinique dans les périodes de repos intercalaires. Cette diminution compensatrice peut d'ailleurs être telle que l'on observe une diminution de la créatinine sur les urines totales.

INFLUENCE DES RADIATIONS

Pour Eichelberger les radiations solaires augmenteraient l'excrétion de créatine.

INFLUENCE DES RÈGLES ET DE LA GROSSESSE

L'influence de la vie génitale de la femme sur l'excrétion des corps créatiniques est encore mal connue. D'après Krause et Cramer, et d'après Mudin il y a augmentation de la créatinurie normale chez la femme.

Pour Mlles Mc. Laughlin et K. Blunt l'excrétion de la créatinine pendant les règles serait légèrement augmentée ; chez la femme enceinte on observe une augmentation de la créatinurie pendant les derniers mois de la grossesse et dans les jours qui suivent l'accouchement, cette dernière hypercréatinurie serait due à la résorption utérine.

MALADIES

A l'état pathologique plusieurs facteurs viennent modifier les éliminations créatiniques :

La fièvre entraîne une augmentation du taux de la créa-

tinine et une apparition de la créatine dans l'urine ; ce fait est constaté chez l'homme par de nombreux auteurs (Schottin, Neukomm, Valentiner, Skutetzky, Van Hoogenhuyze et Verploegh, Leathes, Folin).

Ces modifications sont indépendantes du jeûne qui accompagne les maladies infectieuses car on les retrouve même dans les accès fébriles de courte durée tels ceux de la malaria ou dans les hyperthermies provoquées (Bürger, Meyer) chez l'homme et l'animal.

Dans le *Diabète* on observe une augmentation de la créatinine et une apparition de créatine dans l'urine (Denis, Rathery, Deffins, Bürger et Machwits) et dans les cas où la tolérance baisse on voit l'apparition de corps cétoniques et de créatine se faire simultanément.

Dans le *Myxoedème* il y a diminution de la créatininurie et l'injection de thyroïdine augmente la créatinine et peut faire apparaître la créatine dans les urines de malades qui n'en présentaient pas (Scholz, Pfeiffer, Beumer). Cependant la diminution de la créatininurie a été observée dans la *maladie de Basedow* par Mazza et par Forsbach.

Dans les *atrophies musculaires* on a constaté en général une augmentation de la Créatine urinaire et une diminution de la créatine avec ou sans augmentation de la créatinine totale (Jakubowitsch, Weiss, Langer, Bürger).

Au cours d'*hypertonie* postencéphalitique Bürger a observé une diminution de la créatininurie totale dans les cas sans tremblement et son augmentation dans les cas avec tremblement.

Dans l'épilepsie Van Hoogenhuyze et Van Doeschte ont noté une augmentation de la créatinine urinaire.

Dans le *Tabès*, il y aurait augmentation de la créatininurie totale.

Dans les *Maladies du foie*, Mlle Wahl a trouvé une élimination de créatine urinaire d'autant plus marquée que le foie est plus touché. Ces faits sont confirmés par Deffins.

Maladies rénales. — Les nombreuses observations de Deffins aboutissent aux conclusions suivantes :

Dans la très grande majorité des cas le taux de la créatinine est très diminué et la créatine est absente dans les urines des néphritiques.

Conclusion.

En résumé, l'étude de l'élimination de la créatine et de la créatinine dans l'urine nous montre que l'élimination de ces corps est influencée par deux ordres de causes : l'alimentation et les réactions de l'organisme. L'alimentation n'exerce, semble-t-il, qu'une influence peu importante et la suppression des protides ne suffit pas à supprimer la créatininurie qui persiste même pendant l'inanition.

On est parti de ce fait pour établir une distinction dans l'origine des corps créatiniques urinaires, distinction qui oppose une créatinine exogène d'origine alimentaire, une créatinine endogène d'origine organique qui serait de beaucoup la plus importante.

CHAPITRE III

LA RÉPARTITION DES CORPS CRÉATINIQUES DANS L'ORGANISME

L'étude systématique de la créatine et de la créatine dans l'organisme des différents animaux montre que ces corps existent d'une manière constante non seulement chez les mammifères (chien, chat, lapin, porc, cobaye, rat, souris), mais encore chez les poissons comme le montrent les travaux de Hunter et de Denis. La répartition des corps créatiniques dans l'organisme de chaque animal est inégale.

La Créatine est essentiellement contenue dans les muscles qui renferment, d'après Bürger, 98 % de la quantité totale contenue dans l'organisme. La teneur du muscle chez l'homme est trouvée de 0 gr. 251 à 0 gr. 290 % par Chisolm ; elle varie de 0,342 à 0,410 pour Shaffer.

Dans le coeur humain cette teneur va de 0,170 à 0,180 d'après les déterminations de Constabel. Chez l'animal l'ordre de grandeur de la teneur en créatine est le même que chez l'homme : 0,417 à 0,471 chez le

lapin normal (Denis et Buckmann), 0,421 à 0,580 chez le chat (Folin et Buckmann), 0,370 chez le chien (Myers et Fine) ; 0,367 chez la souris (Chanutin).

Le teneur des autres organes est moins considérable les globules sanguins contiennent seulement 0,006 à 0,009 % ; le plasma : 0,0004 à 0,0006 % (Hunter et Campbell) ; le foie : 0,035 % (Chanutin).⁽¹⁾

Il y a donc inégalité de répartition considérable qui se retrouve chez tous les animaux même chez les poissons (Hunter).

La Créatinine semble moins inégalement répartie.

Son existence dans le muscle est contestée par Mellanby, Paten, Scaffidi, Grindley, Woods, Chisolm mais ce sont là des recherches anciennes et comme le fait remarquer Shaffer peut-être ces auteurs ne se sont-ils pas assez attachés à essayer de dépister de petites quantités. L'existence de la créatinine dans le muscle semble établie aux taux suivants : 0,005 à 0,015 % six heures après la mort (Shaffer) 0,003 à 0,010 % chez le chat (Myers et Fine). Ce taux est sensiblement plus élevé que celui des autres organes, mais les variations sont moins grandes qu'avec la créatine comme le montrent les chiffres suivants observés par Myers et Fine chez le chat : rate : 0,004 % estomac : 0,0032 % foie : 0,0028 % Sang : 0,0024 %.⁽¹⁾

Le liquide céphalo-rachidien contient une dose de créatinine correspondant aux 66 % du taux de la créatininémie (Myers et Fine).

La répartition est par contre égale dans le sang et les

1. Tous les chiffres ci-dessus sont exprimés en grammes pour 100.

liquides pathologiques (Pleurésie, Hydrocèle, Ascite) pour Boukovala.

*Causes modifiant la teneur de l'organisme
en créatine et créatinine*

La teneur de l'organisme en créatine et créatinine semble varier sous l'influence de certaines causes : jeûne, fièvre, ingestion ou injection de corps créatiniques. Ces variations ont été étudiées surtout en ce qui concerne les muscles et le foie.

Muscle.

Le jeûne exerce une influence indiscutable sur la teneur en créatine des muscles. Morgulis, Mendel et Rose, Benedict et Osterberg observent une augmentation de la créatine musculaire, Palladin et Epelbaum montrent cependant qu'une forte diminution du taux de la créatine musculaire se produit quand le poids a baissé de 40%. Myers et Fine donnent l'explication de cette apparente contradiction en montrant qu'il y a au début du jeûne augmentation puis plus tard diminution. C'est cette dernière opinion qui paraît actuellement le plus vraisemblable encore que Chanutin et Silvette disent avoir observé des augmentations du taux de créatine musculaire chez des animaux ayant perdu plus de 40% de leur poids. Au cours de la réalimentation après le jeûne une rétention marquée de créatine se produit pour Morgulis.

L'influence du régime alimentaire est également considérable.

Le régime glucidien a pour Myers et Fine le même effet que le jeûne.

Une alimentation riche en créatine augmente nettement le taux de la créatine musculaire chez l'animal en voie de croissance, mais n'a que peu d'effet sur l'animal adulte (Mellanby). Chez ce dernier une augmentation du taux de la créatine musculaire est cependant possible dans des conditions spéciales expérimentalement réalisées par Folin et par Chanutin et Silvette.

Chanutin et Silvette augmentent la teneur en créatine des muscles en injectant de la créatine au rat néphrectomisé.

Folin adopte la technique suivante :

Chez le chat il ligature les pédicules rénaux et isole le grêle entre deux ligatures. Il injecte ensuite de la créatine dans l'intestin grêle et dose la créatine du sang et du muscle avant et après cette injection. Il observe ainsi une augmentation considérable du taux de la créatine dans ce dernier. Les mêmes résultats sont obtenus par injection dans la veine. Ces dernières expériences nous paraissent absolument concluantes ; elles montrent que la teneur en créatine du muscle peut varier au cours de l'absorption digestive ou parentérale de créatine ou de substance créatinogène (voir Ch. IV, 2^e Partie, les Sources de la créatine, p. 77).

Mais si cette variation est possible, du moins elle est limitée et comme le constate Folin : *Il existe un taux limite au-delà duquel l'absorption de créatine par le muscle est impossible.*

Cette découverte capitale domine le métabolisme des

corps créatiniques et elle explique bien des difficultés d'expérience si l'on tient compte du fait que la teneur du muscle chez le sujet normal est voisine du point de saturation. Si l'augmentation de la créatine peut être réalisée dans de faibles limites celle de la créatinine ne peut pas être obtenue même lorsque une néphrectomie décuple la teneur du sang (Myers et Fine).

Au cours de la *fièvre* Riesser a observé chez l'animal une augmentation de la créatine musculaire de 11, 11,5 19,3 et 20,6 %, augmentation qui serait proportionnelle à la température.

Au cours du *travail musculaire* le taux de la créatine s'accroît, l'excitation des muscles de grenouille isolés détermine un accroissement de 7 à 13 % de leur teneur en créatine (Graham, Brown, Cathcart).

Le coeur qui continue de battre en circulation artificielle libère de la créatine et de la créatinine ; le coeur au repos n'en libère plus (Weber).

Dans le *foie* l'ingestion de créatine provoque une augmentation qui atteint un maximum et est sans rapport avec la quantité ingérée (Chanutin). Cette augmentation est moins rapide et moins régulière que celle observée dans le muscle. Elle rétrocede rapidement lors du retour à un régime normal même lorsque celui-ci fait à peine varier la teneur des muscles. Ces notions sont confirmées par Chanutin et Silvette à la suite d'expériences sur le rat blanc normal ou néphrectomisé. Au cours de ces expériences des auteurs observent qu'après injection de créatine une augmentation du taux

de la créatine se produit dans tous les organes, mais l'élévation est remarquablement élevée : dans le foie la variation y est proportionnellement plus grande que dans le muscle.

Conclusion

De l'étude de la répartition des corps créatiniques dans l'organisme, on peut retenir les faits suivants : l'inégalité de répartition de la créatine est très marquée, et la teneur considérable du muscle contraste avec la très faible teneur du sang.

L'inégalité de répartition de la créatinine est moins grande et son taux dans le sang est comparable au taux dans les autres organes, sauf le muscle. L'étude des variations physiologiques de la teneur des organes en créatine et créatinine montre que le muscle peut absorber de la créatine jusqu'à un certain point au-delà duquel il est saturé mais qu'il ne peut pas absorber de créatinine.

Le foie est capable de fixer également un taux élevé de créatine, mais cette fixation ne peut pas dépasser un maximum donné. Ces constatations ont comme nous le verrons une importance fondamentale.

CHAPITRE IV

LES SOURCES DE LA CRÉATINE

Nous avons montré dans un des précédents chapitres que l'élimination des corps créatiniques et la teneur de l'organisme en créatine étaient modifiés dans une certaine mesure par l'alimentation protidique. Ces protides apportent à l'organisme de la créatine sous deux formes : d'une part créatine préformée, d'autre part, créatine élaborée aux dépens des éléments de la molécule protidique. Dans ce chapitre nous étudierons successivement le rôle de ces deux sources principales de créatine.

Créatine préformée.

La créatine préformée paraît intervenir pour une part minime dans le « ravitaillement » en créatine de l'organisme.

Son utilisation est en tout cas possible comme le montrent les constatations suivantes :

1° Au cours de l'ingestion de créatine ou de son introduction par voie parentérale une partie seulement de la créatine administrée est retrouvée dans les urines à

l'état de créatine ou créatinine (Pekelharing, Rose et Dimmitt, Lyman et Trimby).

Une grande quantité est par conséquent retenue par l'organisme ou détruite par lui. La proportion ainsi retenue ou détruite atteindrait 75 % pour Lyman et Trimby. Pour Folin cette quantité n'est pas proportionnelle mais absolue. Ce qui le prouve, c'est que la proportion retenue est d'autant plus grande que l'ingestion est moins importante; elle peut être totale pour des doses faibles. Un homme pourrait retenir 1 gr. de créatine.

2° Des expériences chez l'animal ont permis de confirmer qu'en fait la créatine ingérée pouvait être retenue notamment par le foie et le muscle. Chanutin a montré que chez la souris l'ingestion de créatine provoque une augmentation du taux de la créatine du foie et des muscles. Mais la suppression de créatine du régime et un régime normal pendant une courte période ne fait pas sensiblement varier l'excès de créatine accumulée dans le muscle. Cette variation de régime diminue par contre considérablement le taux de la créatinine du foie.

D'autres expériences (Folin, Chanutin et Silvette) confirment cette possibilité de fixation par l'organisme de la créatine ingérée.

En raison des conditions réalisées qui s'écartent considérablement de la physiologie normale, nous les avons résumées ci-dessus (Cf. Ch. III, p. 73, Créatine et Muscle). Quoiqu'il en soit, un fait demeure acquis, c'est que la créatine préformée peut être absorbée et

utilisée par l'organisme pourvu que cette ingestion de créatine ne dépasse pas un certain taux au-delà duquel la créatine absorbée est éliminée sans transformation.

Créatine formée aux dépens des protides.

De la créatine semble pouvoir être élaborée aux dépens des acides aminés et des bases puriques provenant de la désintégration des proélines et des nucléoprotéines.

Arginine et Glycocyamine.

L'origine de la créatine à partir de l'arginine est facilement concevable et le chaînon intermédiaire serait la glycocyamine.

Au point de vue biologique un très grand nombre d'expériences portent sur ces deux corps.

L'origine de la créatine à partir de l'*arginine* semble avoir été admise tout d'abord par Jaffé qui abandonne ensuite cette théorie par suite de l'impossibilité qu'il y a à retrouver chez l'animal les corps correspondants aux stades intermédiaires de la transformation. Depuis lors les recherches sur ce sujet ont été très nombreuses et leurs résultats remarquablement contradictoires. L'ingestion d'arginine ou d'édestine ou de produits riches en arginine a donné des augmentations faibles ou marquées de la créatinurie aux auteurs suivants : Gross et Steenbock, Mitchell et Sandberg, Brand, Thompson, Inouye.

Des résultats inverses sont obtenus par Gibson et Martin, par Van Hoogenhuyze et Verploegh, par Hyde et Rose. C'est encore à une conclusion négative qu'aboutissent Abderhalden et Buadzé par des essais de nourriture avec de la la globine hydrolysée et Rose et Cook avec l'ingestion de caséine hydrolysée. Il est à noter cependant qu'au cours de ces dernières expériences jamais, comme le reconnaissent les auteurs, la suppression de l'arginine n'a été complète chez les animaux soumis à la contr'épreuve.

L'introduction par voie parentérale augmente la créatinurie dans les expériences de Thompson, mais Jaffé observe des résultats inverses.

Le dosage de créatine dans le rat total éviscéré ne montre aucune variation du taux avant et après régime d'édestine (Chanutin). Myers et Fine n'observent pas non plus d'augmentation de la teneur en créatine du rat après ingestion d'arginine mais ils constatent que cette teneur baisse avec la suppression de celle-ci. Inouye et Jansen obtiennent de la créatine par perfusion hépatique avec de l'arginine. Enfin Baumann et Marker, Baumann et Hines n'observent pas de formation de créatine en perfusant des muscles vivants avec de l'arginine.

La *glycocyamine* a été très étudiée notamment par Baumann et Hines. Elle constitue en effet très probablement un chaînon intermédiaire éventuel dans la transformation de l'arginine en créatine mais elle peut, aussi comme l'a montré O. Riesser dériver synthétiquement du glyocolle et de la cyanamide. Quoiqu'il en soit Baumann et Hines observent d'une manière incons-

tante chez le lapin et le chien une augmentation de l'élimination de créatinine par ingestion et injection de glyco-cyanine.

Jaffé, Palladin et Wallenburger, Gibson et Martin obtiennent des résultats positifs. Mellanby par contre obtient des résultats opposés. Baumann et Hines obtiennent également une augmentation de la teneur en créatine des muscles par ingestion de glyco-cyanine chez un chien.

L'action de l'extrait de foie et de muscle sur la glyco-cyanine est étudiée par Baumann et Hines qui n'obtiennent aucune production de créatine.

Par contre, Palladin et Wallenburger voient augmenter la teneur en créatine du milieu au cours d'expériences d'autolyse musculaire en présence de glyco-cyanine. Enfin, des expériences de perfusion musculaire donnent des résultats faiblement positifs entre les mains de Baumann et de Hines.

Une série d'autres corps chimiques ont été étudiés quoique moins fréquemment :

C'est la *guanidine* avec laquelle Baumann et Hines obtiennent des résultats négatifs au cours d'expérience d'ingestion.

La *cyanamide* est essayée sans succès (Baumann et Hines) .

La *méthylguanidine* ne donne pas de créatine ni par injection à l'animal (Baumann et Hines), ni en présence d'extrait musculaire (Hammett). Sa transformation en créatine est cependant possible pour Dessaignes.

L'acide *butyrique guanidique* étudié par Thomas et Goerne ne paraît pas se transformer en créatine lors de la perfusion musculaire.

La *méthylhydantoïne* (Baumann et Marker, Abderhalden) se transformerait partiellement en créatine au cours de la perfusion musculaire.

L'*hydantoïne* aurait la même propriété (Abderhalden).

La *sarcosine* pourrait, d'après Volhard, s'unir à la cyanamide pour donner la créatine ; son ingestion d'après Baumann et Hines n'entraîne pas de créatinurie ; son injection associée à celle d'urée augmente la teneur en créatine des muscles du lapin (Riesser). La perfusion musculaire donne des résultats variables. La perfusion hépatique un résultat positif dans un cas (Baumann).

La *cystine* donnée en ingestion n'augmente pas la créatinurie (Gibson et Martin). Mais des résultats positifs sont obtenus par Harding et Young.

La *glycine* et les protéines riches en glycine déterminent par ingestion un accroissement marqué de l'excrétion créatinique (Brand, Harris, Sandberg et Lasker).

L'ingestion de *glycocolle* est sans effet sur le métabolisme de la créatine pour Lewis, Doisy, Zwarenstein, mais des résultats opposés sont apportés par Brand.

L'*alanine* en ingestion est sans effet d'après Alderhalden.

L'*asparagine* également (Gibson et Martin).

Divers essais ont d'autre part porté sur *les bases puriques, l'acide nucléique* et notamment l'*histidine*.

Le rôle possible de celle-ci paraît bien être établi par les recherches de Rose et Cook et par celles d'Alderhalden et Buadzé.

Rose et Cook nourrissent des animaux avec de la caséine, de la caséine hydrolysée puis de la caséine hydrolysée privée d'histidine. Avec ce dernier régime l'excrétion de créatine baisse mais le rétablissement de l'histidine la ramène à son taux antérieur.

Abderhalden et Buadzé ont obtenu une augmentation de la créatinurie en fournissant à l'organisme de l'acide nucléique ou de l'histidine en grande quantité. Ils obtiennent encore la formation de créatine en mettant l'acide nucléique et l'histidine en présence d'extraits d'organe frais (foie ou muscle). Ces résultats furent en partie confirmés par Schumann alors que Stendel et Freise utilisant les injections intraveineuses aboutissaient à des conclusions opposées. De nouvelles recherches toutes récentes (1930) d'Abderhalden et Buadzé réfutent les expériences contradictoires et semblent bien prouver qu'il existe une liaison de fait entre l'histidine et la créatine.

La *choline* a été étudiée par Otto Riesser. Introduite dans l'organisme par voie parentérale elle augmente de 15 % la teneur en créatine des muscles, et cet auteur pense qu'un processus de synthèse de la créatine peut se faire à partir de l'urée et de la choline avec élimination d'une molécule d'alcool méthylique. L'action des extraits tissulaires musculaires et hépatiques a donné des résultats positifs à Abderhalden. Des essais de perfusion musculaire ont été tentés par Baumann et Hines dans quatre cas avec un résultat franchement positif et trois résultats douteux.

La *bétaïne* injectée au lapin en même temps que de

l'urée augmente également la teneur en créatine des muscles (Riesser) mais la transformation de la bétaine en créatine au cours de la perfusion musculaire n'a pas été obtenue dans un cas par Baumann et Hines.

Enfin, nous signalerons pour être complets que ni l'ingestion d'*acide hippurique* ni celle d'*inosite* (Anderson et Bosworth) n'ont paru entraîner d'augmentation de la créatininurie.

Conclusion.

En résumé, un très grand nombre d'expérimentateurs ont tenté de vérifier chez l'animal si la formation de la créatine et de la créatinine était possible à partir des acides aminés ou des bases puriques. La variété des résultats s'expliquent par la multiplicité des techniques expérimentales et par le choix des sujets d'expériences (qui sont tantôt l'homme, normal ou malade, tantôt la femme, tantôt l'enfant, tantôt enfin les animaux les plus variés : chien, chat, lapin, pigeon, porc). Elle s'explique aussi par le fait que l'organisme est capable de retenir une certaine quantité de créatine et que probablement ce sont de petites quantités qui sont formées au cours des expériences. Elle s'explique enfin par le caractère délicat des dosages, qui étudient de petites variations. Dans l'ensemble, un fait semble établi, c'est que la richesse du régime en protéines et la qualité de celles-ci influe indiscutablement sur la créatinurie. C'est parmi les aliments azotés qu'est la source première de la créa-

tine animale dont une partie est ingérée à l'état pur, dont une autre partie est élaborée à partir d'éléments dont la liste complète n'est pas établie. Les principaux de ces éléments semblent être les dérivés guanidiques, l'histidine et la choline.

CHAPÎTRE V

ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA CRÉATINE DANS L'ORGANISME.

Le rôle physiologique des corps créatinique est essentiellement différent suivant que l'on considère la créatine ou la créatinine.

La créatine joue un rôle certain dans l'activité musculaire et fait peut-être partie intégrante de certains tissus.

La créatinine est un produit de déchet éliminé par l'urine.

La créatine joue dans l'activité musculaire un rôle considérable. Elle est contenue dans le muscle en grande quantité comme nous venons de le voir. Elle est libérée au cours de la contraction musculaire. On a essayé de préciser dans quelle partie du cycle de la contraction musculaire la créatine intervenait.

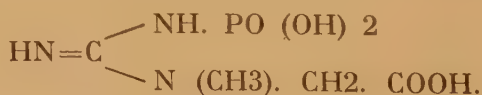
Plusieurs auteurs semblent admettre que c'est le tonus musculaire qui est sous sa dépendance. Cette théorie est basée sur des dosages de créatine faits comparativement dans les muscles normaux et les muscles

contracturés, soit à la suite de décérébration, soit par action de certains toxiques, tels que la vératrine (Pekelharing, Van Hoogenhuyze, Riesser, Dusser de Barrenne et Cohen Tervaert, Bürger, etc....).

Un moyen d'étude précieux a été préconisé par Khan qui dose comparativement la créatine dans les muscles antérieurs et postérieurs et de la grenouille présentant le réflexe d'embrassement (Umklammerungs-reflex). Les résultats sont assez contradictoires et Schwartz et Oschmann ont montré que les causes multiples d'erreur pouvaient modifier les résultats expérimentaux. Aussi une conclusion est-elle absolument impossible actuellement.

Une découverte capitale pour la compréhension du rôle de la créatine a été celle de l'existence du phosphagène d'Eggleton.

Nous savons maintenant que la créatine se trouve dans le muscle à l'état de combinaison avec le phosphore sous forme d'acide phosphocréatinique ou *Phosphagène*. La formule de ce phosphagène serait pour Fiske et Subbarow la suivante :



Ce phosphagène s'hydrolyse pendant la contraction musculaire et la créatine est libérée comme le montrent les dosages comparatifs sur le muscle contracté et le muscle au repos.

La synthèse de cet acide est possible dans le muscle, elle est habituellement aérobie et le phosphagène se

reforme sous l'action de l'oxygène apporté par le sang dans le muscle qui vient de travailler. Elle peut être anaérobie comme on peut le constater au cours du tétanos physiologique ; enfin une synthèse a pu être réalisée en liquide de Ringer saturé d'oxygène (Eggleton, Meyerhoff et Lehmann, Nachmansohn, Palladin et Epelbaum, Meyerhoff et Nachmansohn, Mlle Gorodisky).

Cette théorie séduisante du cycle de la créatine semble bien établie ; toutefois Dulière estime que la contractibilité n'est pas liée à la présence de phosphagène ; elle peut disparaître avec un phosphagène intact ; elle peut être rétablie sans que le phosphagène augmente mais est cependant impossible à établir lorsque celui-ci a disparu. Cette dernière assertion constitue une preuve décisive en faveur du rôle indispensable du phosphagène dans la contraction et l'importance de ce rôle n'est nullement infirmé par le fait que dans certains cas la contraction est impossible avec un phosphagène intact.

Si le rôle de la créatine est indiscutable dans la physiologie du muscle, une question reste à résoudre : celle de savoir si ce rôle est exclusif de tout autre. Nous ne le pensons pas, il suffit en effet d'étudier la répartition de la créatine dans les différents organes pour être amené à cette conception. La teneur particulièrement élevée de la créatine dans le muscle est expliquée par la présence du phosphagène la présence de celle-ci dans les autres organes ne peut l'être que par une autre hypothèse. Nous croyons donc que l'on peut

admettre, comme le pensent Hofmeister, Urano, Folin que la créatine fait partie de la substance même des tissus ou plus exactement peut être obtenue au cours de la destruction de ceux-ci. Cette conception n'est nullement exclusive de la précédente à notre avis. Nous pensons que la créatine se trouve dans l'organisme au moins sous 2 états.

Le premier de ces états sous lequel la créatine se trouve répartie dans tous les tissus y compris le muscle est l'état de combinaison avec les éléments de la molécule albuminoïde ; sous cette forme la créatine apparaît comme une partie intégrante de la composition des différents tissus.

La deuxième forme est le phosphagène, forme sous laquelle la créatine apparaît comme ayant un rôle défini dans le fonctionnement musculaire. Cette conception nous paraît être la seule qui tienne compte de tous les faits démontrés à ce jour. Peut-être la créatine a-t-elle un troisième rôle physiologique. On s'est demandé si une partie de la créatine ingérée ne pouvait pas être mise en réserve par l'organisme et être ensuite utilisée par celui-ci comme source d'énergie ?

Le fait est possible encore que non démontré mais il est vraisemblable qu'en pareil cas ce n'est pas sous la forme de créatinine que s'élimine l'azote correspondant à la créatine détruite (Hahn et Schäffer, Gottlieb et Stangassinger).

Il est d'ailleurs difficile de préciser quelle est l'importance de ce processus de destruction de la créatine, importance que Benedict croit considérable.

Quoi qu'il en soit, si la créatine a un rôle physiologique important il est admis que la *créatinine* est uniquement un produit d'excrétion ; ce fait est prouvé par sa présence constante dans l'urine, par son élimination immédiate après son absorption par sa rétention au cours des affections rénales, par l'impossibilité d'obtenir sa fixation dans les tissus. C'est un produit d'excrétion qui semble peu toxique encore que la rapidité de son élimination lors de son administration aux animaux rendent l'expérimentation délicate.

Un dernier point à préciser est le suivant : C'est de savoir dans quelle circonstance la créatine est transformée en créatinine. Nous pensons que cette transformation peut s'opérer sur n'importe quelle créatine libérée quelle que soit son origine.

Elle peut donc porter sur la créatine alimentaire, sur la créatine musculaire, sur la créatine tissulaire. La première est libre par définition puisque au delà d'un certain taux elle n'est pas fixée par l'organisme. La créatine tissulaire est libérée par l'usure de ceux-ci. Quant à la créatine musculaire bien que la resynthèse de phosphagène soit possible, une petite portion en est libérée au cours du fonctionnement des muscles. Le processus de cette libération est éclairé par les expériences de Bastedo et Irving. Ces auteurs montrent qu'au cours de la fatigue musculaire une partie du phosphore provenant de la décomposition du phosphagène est immédiatement employée à la production d'un composé acide et stable qui est peut être le lactacidogène. Dès lors une partie correspondante de phos-

phagène ne peut être reconstituée et de la créatine se trouve libérée.

Quelle que soit son origine, la créatine n'est transformée en créatinine que dans une proportion donnée.

Au-delà de cette proportion la créatine peut-être éliminée sans modifications préalables et le fait est prouvé par l'apparition de créatinurie toutes les fois qu'intervient un apport excessif de créatine dans l'organisme (alimentation) ou une libération excessive de créatine organique (jeûne, fièvre, cachexie).

CHAPITRE VI

LE MÉTABOLISME DES CORPS CRÉATINIQUES

Au terme de cette étude nous voulons résumer en quelques mots les lois du métabolisme des corps créatiniques, telles que les travaux actuels permettent de les concevoir.

Nous avons vu qu'en se basant sur l'étude des éliminations de corps créatiniques par l'urine, on avait pu distinguer une créatinine d'origine endogène, une créatinine d'origine exogène. Cette distinction peut être maintenue bien qu'il n'y ait pas de cloisons étanches entre ces deux sources. La créatine se trouve répartie dans l'organisme sous deux formes : la créatine tissulaire qui fait partie intégrante de la molécule albuminoïde ; la créatine musculaire qui est dans l'organisme à l'état de combinaison phosphorée : le phosphagène. Cette dernière dépend dans une certaine mesure de l'alimentation et un apport massif de créatine peut augmenter la teneur des muscles en phosphagène. La créatine libérée au cours de l'usure tissulaire et du fonctionnement musculaire est transformée en créatinine

et éliminée par l'urine, cette portion de la créatinine urinaire mérite le nom de créatine endogène.

Si l'organisme est capable de fixer une quantité donnée de créatine, cette capacité est limitée (loi de saturation de Folin) en sorte que lors d'un apport exagéré de créatine celle-ci n'est fixée dans l'organisme que jusqu'à un taux donné au delà duquel l'organisme est saturé. La créatine qui est en excès n'est plus retenue et est immédiatement éliminée par l'urine après avoir ou non été transformée en créatinine. Il y a donc là une créatinine qui est éliminée par l'urine et qui provient directement de la transformation de la créatine ingérée ; c'est cette créatinine qui dans l'urine mérite le nom de créatinine exogène. L'expérience prouve que son importance n'est proportionnellement pas très grande.

La transformation de la créatine en créatinine semble être une propriété générale de l'organisme, cette transformation porte indifféremment sur la créatine tissulaire ou alimentaire, mais cette transformation ne peut porter que sur une quantité donnée de créatine. Si l'apport en créatine dépasse cette quantité (fièvre, désintégration tissulaire, ou alimentation carnée) la créatine en excès n'est plus transformée en créatinine mais est éliminée à l'état de créatine.

En résumé il y a donc à envisager dans le cycle des corps créatiniques tel que nous le concevons 4 phases principales :

Une phase d'absorption de la créatine ou d'élaboration de créatine aux dépens des substances créatino-gènes.

Une phase de fixation de la créatine dans l'organisme.

Une phase de transformation de la créatine en créatinine.

Une phase d'excrétion de la créatinine.

L'absorption de la créatine est dévolue à l'intestin. Son élaboration est l'aboutissant d'un processus dont les détails nous échappent. La fixation dans l'organisme résulte de l'action de l'appareil musculaire qui est prépondérante et plus accessoirement de l'action des autres tissus. La transformation de la créatine en créatinine est une fonction générale de tous les tissus de l'organisme.

Malgré les nombreux organes qui interviennent dans le métabolisme des corps créatiniques la créatininémie demeure normalement à un taux remarquablement fixe pour un même individu. Il existe en effet à l'état physiologique un équilibre constant entre la production de créatine et son élimination par les reins.

La production de créatine est d'ailleurs en elle-même forcément limitée. En effet en cas d'apport exagéré de créatine un double mécanisme régulateur de la créatininémie intervient : tout d'abord une partie de la créatine est fixée par l'organisme jusqu'à saturation de celui-ci c'est la créatine non fixée qui est seule transformable en créatinine. Cette transformation ne peut s'exécuter que dans une proportion limitée au delà de laquelle la créatine est éliminée sans être transformée au préalable. Il y a donc peu de chances qu'à l'état physiologique la créatinine se produise en excès. Si d'ailleurs cette éventualité se réalisait elle

influerait peu sur le taux de la créatininémie et la production exagérée de créatinine serait immédiatement compensée par une excrétion urinaire accrue.

A l'état pathologique également les troubles de la production de créatinine semblent exercer peu d'influence sur le taux de la créatininémie. Peut-être celle-ci baisse-t-elle si l'apport de créatinine se trouve diminué mais c'est là un phénomène qui est d'appréciation difficile étant donné le peu de précision de nos dosages en ce qui concerne les petites quantités.

Il est par contre peu vraisemblable que le taux de la créatininémie puisse s'élever à la suite d'une production exagérée de créatinine et en l'absence de lésion rénale. Le rein normal a en effet un fort pouvoir de concentration vis à vis de la créatinine ce qui lui permet d'éliminer rapidement celle-ci. Les lésions rénales par contre, entraînent à coup sûr une accumulation de créatinine dans le sang et dans les humeurs ; aucun organe n'étant à notre connaissance capable de suppléer le rein dans sa fonction d'excrétion, ni de fixer la créatinine. Cette étude générale des lois du métabolisme créatinique met donc en relief le rôle capital de la lésion rénale dans l'établissement des hypercréatinémies.

TROISIÈME PARTIE

Les variations du taux de la Créatinine dans le sang en Clinique

LES VARIATIONS DU TAUX DE LA CRÉATININE DANS LE SANG EN CLINIQUE

Depuis que Folin et Denis en 1914 ont préconisé le dosage de la créatininémie comme procédé d'investigation clinique, de très nombreux travaux d'ensemble ont été publiés sur cette question. Les plus importants d'entr'eux sont ceux de Myers et Lough ; de Chace et Myers ; Myers et Killian ; Feinblatt ; Feigl ; Jeanbrau, Tchertkoff, Rosenberg ; Gavril, Vior et Ramneantz, Fonteyne et Ingelbrecht et enfin les thèses de Turriès et de Boukovala. Une série de publications moins détaillées ont précisé des points secondaires, nous les citons chemin faisant.

Les variations de la créatininémie ont été étudiées en partant de plusieurs procédés. Certains auteurs ont dosé systématiquement la créatinine dans le sang de tous les malades d'un service d'hôpital. D'autres, en se basant que les notions physiologiques que nous avons précédemment exposées, ont essayé de préciser le taux de la créatinine sanguine dans certaines affections déterminées. Ces recherches ont uniformément conduit à reconnaître le rôle prépondérant des insuffisances rénales dans les hypercréatininémies.

Dans le travail qui va suivre nous allons étudier successivement le taux de la créatininémie chez le sujet normal, le taux de la créatininémie dans les affections entraînant une insuffisance fonctionnelle ou organique des reins, et nous envisagerons enfin le taux de la créatinine sanguine dans quelques affections non rénales : cardiopathies, maladies du foie, diabète.

CHAPITRE PREMIER

LA CRÉATININÉMIE NORMALE.

La créatininémie mesurée chez le sujet normal à l'aide de la réaction de Folin varie entre 10 et 20 milligrammes par litre de sérum ou de plasma.

C'est à cette conclusion qu'aboutissent l'ensemble des travaux des différents auteurs ainsi que nos recherches personnelles. Ce chiffre de 20 milligrammes est un taux limite rarement atteint à l'état physiologique, aussi peut-on d'une manière absolue considérer comme pathologique toute élévation de la créatinine du sang au delà de ce taux.

Ces chiffres limites de la créatininémie normale sont actuellement généralement admis. Myers, Fine, Chace, Lough, Jeanbrau, Cristol, Feigl, Marc Henri, Gavril, Vior, Ramneantz, Menasci, Wilson, Plass, etc... les admettent.

Les quelques recherches que nous avons faites sur des sujets normaux confirment ces conclusions

En effet au début de nos recherches dont l'ensemble nous a conduit à pratiquer plus de 400 dosages, nous

avons voulu nous rendre compte de ce que nous obtenions personnellement chez des sujets normaux en dosant la créatininémie par la méthode de Folin.

Nous avons à cet effet dosé la créatinine dans le sang de 11 sujets hospitalisés à l'Hôtel-Dieu à des titres divers (absence de domicile, fatigue, mélancolie, tentatives de suicide) mais ne présentant aucune lésion organique.

Les résultats ont été les suivants : 5 fois 10 milligrammes, 2 fois 12 milligrammes, 1 fois 14 milligrammes, 1 fois 15 milligrammes, 2 fois 17 milligrammes. Tous ces sujets avaient des taux d'urée normaux. Les deux cas où nous avons trouvé 17 milligrammes concernent l'un un vieillard de 77 ans (urée sanguine 0, 48), l'autre un cantonnier de 58 ans probablement éthylique (Urée 0, 38).

Ces quelques recherches permettent donc elles aussi de conclure que toute créatininémie dépassant 20 milligrammes doit être considérée comme pathologique.

On trouve dans la littérature des travaux qui fixent cette limite à des taux légèrement inférieurs. Tchertkoff, Hammett, Rosenberg, C.C. Wang, Folin, Denis, Boukovaia considèrent que la créatininémie normale n'excède pas 15 à 18 milligrammes.

Il s'agit là de petites divergences et nous répétons que si nous adoptons le chiffre de 20 milligrammes nous le considérons comme un chiffre limite rarement atteint à l'état normal. C'est sur l'interprétation de recherches et non sur le résultat de celles-ci que porte la différence entre nos conclusions personnelles et celle des auteurs que nous venons de citer.

D'autres auteurs ont donné par contre des chiffres que nous ne pouvons admettre et qui sont obtenus d'ailleurs avec des procédés de dosage différents. C'est ainsi que Hunter et Campbell trouvent un chiffre limite de 12 milligrammes, Gettler et Baker un chiffre de 10 milligrammes. Quant au chiffre de 25 milligrammes avancé par Fonteyne et Ingelbrecht, par Turriès, Raimoldi, Rabinovitch, Feinblatt, il est dû au fait que ces auteurs ont pratiqué leurs dosages sur du sang laqué, ce qui majore d'au moins un quart les résultats obtenus. Nous avons exposé plus haut ce que nous pensons de cette dernière méthode (Cf. 1^{re} Partie, Ch. II).

VARIATIONS DU TAUX DE LA CRÉATININÉ- NÉMIE A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE.

Le sexe et l'âge n'ont aucune influence marquée sur le taux de la créatinine sanguine comme l'ont montré Fonteyne et Ingelbrecht. Les recherches de Lesné, Hazard et Langle, de Turriès, de Hunter et Campbell aboutissent au même résultat. Celles de Feigl montrent des variations peu importantes et qui ne dépassent pas les limites de l'erreur due à la méthode de dosage.

Les variations sont par contre considérables à l'état pathologique. Nous allons les envisager successivement dans les diverses affections et notamment dans les néphrites, dans les maladies hépatiques les cardiopathies et le diabète.

CHAPITRE II

LA CRÉATININÉMIE DANS LES NÉPHRITES

C'est surtout dans les néphrites que jusqu'à présent la créatininémie a été étudiée. Les recherches ont été orientées dans ce sens dès le début. Folin constate d'abord que l'élimination de créatinine est diminuée chez les néphritiques puis Folin, Denis, Myers, Lough Chace montrent que la créatininémie augmente dans les néphrites et ces publications sont le point de départ d'une série de travaux. Cette importance de la lésion rénale dans l'élévation du taux de la créatinine sanguine est actuellement bien établie. Certaines statistiques même semblent prouver que la lésion rénale est seule capable d'entraîner cette augmentation. Il en est ainsi par exemple de la statistique de Feinblatt qui dosant la créatinine dans le sang de 1500 malades du Long-Island College Hospital trouve une créatininémie élevée dans 43 cas ; sur ces 43 cas, 40 étaient des malades atteints de glomérulonéphrites et 3 des anuriques.

Au cours de nos recherches personnelles, nous avons cherché à préciser surtout dans quels cas de néphrites la créatininémie s'élève.

Nous envisagerons donc successivement la créatininémie dans les cas suivants :

- 1°/ — Néphrites légères sans azotémie ni oedème.
- 2°/ — Néphrites avec azotémie mais sans oedème.
- 3°/ — Néphrites avec oedème, qu'il y ait ou non azotémie.
- 4°/ — Urémie des urinaires.

NÉPHRITES LÉGÈRES.

Nous groupons sous ce nom tous les cas où la lésion du rein est rendue évidente seulement par l'examen des urines ou par les épreuves fonctionnelles, en dehors de toute rétention d'urée.

Nos observations personnelles portent sur 8 malades chez lesquels nous avons pratiqué les recherches suivantes : Dosage de l'albuminurie, Examen du culot urinaire, Constante d'Ambard, Épreuves de Volhard, Épreuve de la Phénolsulfonephtaléine.

OBSERVATIONS

Observation n° 1.

Albuminurie cryptogénétique.

M. Rad.... âgé de 30 ans, est suivi à la consultation du Professeur Rathery. Le malade jusque là en parfaite santé a présenté fin octobre de la fièvre à 38°, de l'asthme, un léger œdème palpébral et un examen d'urine montre 0 g. 50 d'albumine par litre.

La tension artérielle est alors de 17/12.

L'urée sanguine de 0,30.

Le malade est mis au régime lacté : l'albuminurie disparaît. Fin janvier 1931, l'albuminurie reparait (1 gr. par litre), les urines ne contiennent pas de cylindres : nous voyons le malade pour la première fois. Il ne présente pas d'œdème. Le cœur est normal ; la tension artérielle est de 16/11.

Examen le 27 mars :

Urée : 0,35 ; Constante : 0,09 ; P.S.P. : 45 %.

Examen le 19 mai :

Urée : 0,35 ; Rés. Alc. : 57 ; Créatinine : 14 mgr. ; Albuminurie : 0,74

En résumé : Il s'agit d'une malade chez qui l'existence d'une insuffisance rénale est attestée par l'albuminurie. Les épreuves fonctionnelles donnent des résultats voisins de la normale (P.S.P. : 45 %, Constante : 0,09). L'urée sanguine et la créatininémie sont normales.

Observation n° 2.

Albuminurie chez un syphilitique.

Histoire de la maladie :

M. Lec.... âgé de 24 ans, journalier, entre salle Saint-Thomas le 28 avril 1931. Il ne présente pas d'autre signe clinique qu'une albumine permanente survenant chez un syphilitique ancien. Ce sujet a en effet contracté en 1928 un chancre induré suivi de roséole. Il a subi un début de traitement : novarsénobenzol qui a provoqué des accidents dyspnéiques ; bismuth qui a provoqué de la stomatite. Depuis 1929 le sujet n'est plus soigné.

Examen : Rien à signaler. Tension artérielle : 15-9 au Vaquez. Albuminurie légère. Phénolsulfonephtaléine : 40 %.

Examen fonctionnel des reins

Epreuves de Volhard.

Dilution.

8 h 30	20 cc.		10 h. 30	330 cc.	1001
9 h.	210 cc.	1003	11 h.	90 cc.	1001
9 h. 30	470 cc.	1004	11 h. 30	50 cc.	1013
10 h.	520 cc.	1002	12 h.	40 cc.	1005
			12 h. 30	30 cc.	

Concentration.

19 h. à 23 h.	175	1010
3 h. à 7 h.	0	—
7 h. à 11 h.	60	1025
11 h. à 15 h.	200	1013
15 h. à 9 h.	200	1025

Examen du sang :

Urée : 0.30 ; Créatinine : 17 mgr ; Indican : 0

Malade sort le 3 mai. Bon état

En résumé : il s'agit d'un malade présentant de légers

troubles rénaux attestés par l'albuminurie et par les résultats des épreuves fonctionnelles. (P.S.P.40%, Epreuves de Volhard normales).

Chez ce malade l'urée sanguine et la créatininémie sont normales.

Observation N° 3.

Albuminurie chronique.

M. Ran... âgé de 26 ans présente depuis son enfance de l'albuminurie. Cette albuminurie a d'abord été intermittente, apparaissant l'hiver au cours d'une angine ou bien venant compliquer une maladie infectieuse : rougeole, oreillons, pneumonie.

Depuis 14 mois l'albuminurie est devenue permanente et cette aggravation a coïncidé avec une angine sans éruption survenue à un moment où des cas de scarlatine étaient observés dans l'entourage du malade.

L'albuminurie a toujours été isolée, sauf en 1920 lorsque le malade fit une pneumonie. il présentait alors pendant 2 mois de l'oedème.

Le 23 février :

Le malade ne présente pas d'oedème, pas de signes fonctionnels d'aucun ordre.

La tension artérielle est à 14-9 (Vaquez).

Le pouls à 80.

Les bruits du coeur sont normaux.

On ne constate rien d'anormal à l'examen somatique.

Epreuves rénales :

Urines : 0 gr 20 d'albumine par litre.

Pas de cylindres. Urée : 35 gr. par litre.

Epreuves de Volhard :

Dilution :

8 h.30	20 cc.		10 h.30	170 cc.	1001
9 h.	160 cc.	1002	11 h.	50 cc.	1005
9 h. 30	320 cc.	1004	11 h.30	390 cc.	1002
10 h.	170 cc.	1001	12 h.	20 cc.	
			12 h.30	10 cc.	

Concentration :

19 h.	60 cc.	1032	15 h.	50 cc.	1030
23 h.	90 cc.	1033	19 h.	100 cc.	1035
3 h.	50 cc.	1040			
7 h.	70 cc.	1030			
11 h.	110 cc.	1030			

Phénolsulfone : 15 %

Constante d'Ambard : 0,10.

Sang :

Urée : 0 gr. 50.

Créatininémie : 14 mgr.

En résumé : ce malade présente des troubles nets

du fonctionnement rénal (Albuminurie, Constante 0,10 P.S.P. 15%). La créatininémie est normale. L'urée sanguine également.

Observation N° 4.

Albuminurie transitoire.

M. Bech... 45 ans entre dans le service du Professeur Rathery le 9 janvier 1931. Il a récemment été traité à la Salpêtrière pour une chorée fibrillaire de Morvan (Doct. Mollaret) au déclin de laquelle on a trouvé dans ses urines 1 gramme d'albumine et dans son sang 0,60 d'urée. La tension était alors de 17-12 (Vaquez). La constante d'Ambard de 0.093.

Lors de son entrée dans le service le malade ne présente aucun signe clinique de néphrite. Il n'y a pas d'albumine dans les urines de 24 heures, mais un léger louche d'albumine est retrouvé dans les urines divisées de 13 à 17 heures et de 17 heures à 19 heures un jour et de 19 heures à 22 heures le lendemain.

Les épreuves fonctionnelles donnent les résultats suivants :

Constante d'Ambard : 0,10.

Epreuves de Volhard :

Dilution :

8 h.30	230 cc.	1005	10 h.30	300 cc.	1001
9 h.	210 cc.	1002	11 h.	140 cc.	1006
9 h.30	400 cc.	1000	11 h.30	80 cc.	1005
10 h.	405 cc.	1001	12 h.	70 cc.	1012

Concentration :

6 h.	110 cc.	1025	18 h.	130 cc.	1022
9 h.	30 cc.	1031	21 h.	120 cc.	1026
12 h.	5 cc.	—	24 h.	150 cc.	1025
15 h.	120 cc.	1021	3 h.	20 cc.	1030
			6 h.	100 cc.	1027

Dans le sang l'urée est à 0,42,
la créatinine à 16 mgr.

En résumé : il s'agit d'un malade présentant un trouble léger du fonctionnement rénal en voie de régression. L'urée et la créatinine sont à un taux normal dans le sang.

Observation N° 5.

Néphrite aiguë d'origine pharyngienne.

Le 1^{er} février 1931.

M. R... 19 ans, ressent brusquement une douleur violente siégeant dans la région lombaire et le flanc droit, cette douleur est peu intense, elle n'irradie pas, elle disparaît au bout de 2 heures.

Pas de fièvre, pas d'hématurie.

Le 2 février au matin la douleur reparait avec les mêmes caractères.

Le 3 février nouvelle crise, mais plus intense et qui se prolonge pendant 4 heures. On pense à une colique néphrétique. Le 6 février, une quatrième crise survient à la fin de laquelle le malade émet quelques gouttes d'urine sanglante.

Le 9 février, un examen d'urine montre dans le culot de centrifugation des hématies nombreuses, des cylindres granuleux et hyalins, mais pas de microbes.

Durant toute cette période, le malade n'a pas eu de fièvre ; de la diarrhée a accompagné la deuxième crise ; il n'y a jamais eu de subictère. L'amaigrissement a été de 4 kgs en ces 10 jours.

M. R.... a présenté à ce jour les maladies suivantes :

Rougeole à 10 ans,

Variole à 11 ans,

Diphtérie à 12 ans,

Scarlatine à 15 ans sans complications rénales.

Typhoïde à 17 ans (également sans complications)

Enfin et surtout il a eu des angines presque annuelles dont la dernière 2 mois avant le début de la néphrite

Rien à retenir de l'étude des antécédents familiaux.

Examen.

A son entrée dans le service le 16 février, le malade présente les symptômes suivants :

Pas de fièvre, état général satisfaisant.

Les reins ne sont pas palpables, il n'y a pas de points douloureux urétéraux. Pas d'œdème.

Le cœur est normal.

On ne retrouve aucun signe pathologique à l'examen des poumons, du foie, de la rate et du système nerveux.

Une radiographie de la région lombaire ne montre pas trace de calculs.

Examen fonctionnel des reins.

Epreuves de Volhard.

Dilution :

8 h.30	80 cc.	1015	10 h.30	215 cc.	1005
9 h.	220 cc.	1001	11 h.	95 cc.	1008
9 h.30	475 cc.	1001	11 h.30	45 cc.	1010
10 h.	550 cc.	1001	12 h.	50 cc.	1015
			12 h.30	65 cc.	1020

Concentration :

23 h.	80 cc.	1030	11 h.	100 cc.	1021
3 h.	50 cc.	1020	15 h.	140 cc.	1021
7 h.	60 cc.	1017	19 h.	100 cc.	1025

Urée sanguine : 0gr. 45

Créatinine : 10 mgr.

Constante d'Ambard : 0.12.

P.S.P. : 25 %.

Urines : Pas d'albumine, pas de cylindres pas d'hématies.

Concentration fortuite en urée : 15 gr.

En résumé : il s'agit d'un malade examiné au déclin d'une néphrite aigue. Le malade présente une insuffisance rénale légère décelée par les épreuves rénales K : 0, 12 ; P.S.P : 25 %. Chez ce malade la créatininémie est normale à 10 mgr pour 1000.

Observation N° 6.

Hypertension.

Mme Maur... âgée de 61 ans a présenté depuis 1926 des accidents oculaires. Ce fut d'abord un glaucome gauche (1926), puis une hémorragie rétinienne du même côté (1928). A la suite de ce dernier accident, l'urée sanguine est dosée et une série de résultats en 1928 et 1929 montrent une courbe d'azotémie uréique oscillant entre 0,60 et 1 gr.

En décembre 1930, nouvelle hémorragie rétinienne.

Nous voyons la malade le 9 juillet 1931.

A l'examen c'est une malade pâle, actuellement presque complètement amaurotique. Pas de vomissements, pas de céphalée. La tension artérielle est à 21-12 au Vaquez. Au coeur on trouve un souffle systolique de la base. Pas de signes de spécificité.

Les examens de laboratoire pratiqués le 16 juillet 1931 donnent les résultats suivants :

Sang : Urée : 0 gr. 45

Créatinine : 16 mgr, 5.

Dans le culot urinaire il n'y a pas de cylindres

L'élimination de la phénolsulfonephthaléine est de 25 %

En résumé : il s'agit d'une hypertendue avec petits signes d'insuffisance rénale, mais ne présentant actuellement aucune azotémie.

Conclusion.

Dans ces 6 cas, malgré un trouble fonctionnel rénal indiscutable, nous n'avons pas observé de variations de la créatininémie alors que la Phénolsulfonephthaléine, la constante d'Ambard, sinon les épreuves de Volhard, sont déjà modifiées. Nos recherches sont en accord avec les conclusions de nos prédécesseurs.

Boukovala dans une statistique de 21 cas où il com-

pare les résultats de la constante d'Ambard et le taux de la créatinine trouve dans 9 cas une constante au-dessus de 0,09 et une créatininémie normale. Boukova, Turriés trouvent la créatininémie normale chez des hypertendus ne présentant pas d'élévation de l'urée sanguine. Rosenberg apporte 73 cas de glomérulonéphrite aiguë diffuse avec taux normal de l'urée et de la créatinine dans le sang. Il observe le même phénomène dans 10 cas de sclérose rénale bénigne et dans 4 cas de néphrose légère.

Il est donc établi que l'élévation du taux sanguin de la créatinine n'apparaît à aucun moment dans les néphrites légères aiguës ou chroniques sans azotémie.

NÉPHRITES AVEC AZOTÉMIE.

Dans le groupe des néphrites azotémiques nous envisagerons successivement les néphrites aiguës, subaiguës et chroniques. Parmi ces dernières nous distinguerons les azotémies initiales et les azotémies confirmées.

Néphrites Aiguës Azotémiques.

Plusieurs observations concernant les néphrites aiguës peuvent être retrouvées dans la littérature médicale.

En ce qui concerne les néphrites aiguës de cause infectieuse, les principaux cas rapportés sont les suivants :

Myers et Killian dans 2 cas voient la créatinine atteindre respectivement les taux de 189 et 187 mgr.

Menasci dans deux cas voit la créatinine s'élever respectivement à 60 et 80 mgr. avec une azotémie uréique de 1,12 et 1,18.

Feinblatt dans sa statistique rapporte 2 cas où la créatininémie atteint respectivement 32 et 80 mgr.

Rosenberg enfin a observé 18 cas de glomérulonéphrite aiguë. Chez 8 de ces malades la créatininémie est normale, tandis que l'urée atteint des chiffres qui vont de 0,53 à 1,28. Chez les 10 autres malades la créatinine est au-dessus de la normale, elle atteint 2 fois 55 mgr, et ces taux coïncident une fois avec une urée de 5 gr, 75, une autre fois avec une urée de 1,25.

Parmi les néphrites toxiques, plusieurs cas de néphrites mercurielles on été étudiés.

Feinblatt dans un cas d'empoisonnement par le sublimé voit la créatinine s'élever successivement à 80, 102, 103 mgr. et atteindre 148 mgr. le jour de la mort. Le même auteur dans un deuxième cas voit la créatinine atteindre les chiffres suivants 65, 75, 66, 73 et 75 mgr. Ce dernier chiffre observé 2 jours avant la mort.

Myers et Killian dans deux cas observent des créatininémies de 333 mgr. et de 52 mgr : la mort survint dans les 2 cas.

Cohen et Bernhard observent un cas où la créatinine s'élève à 93 mgr. Campbell a rapporté une observation où la créatinine atteint 125 mgr.

Rosenberg apporte une très belle observation où

après un empoisonnement par le calomel la progression de l'azotémie fut la suivante :

	Urée	Créatinine
12 heures	0,60	22,7 mgr.
20 heures	1,96	71,4
68 heures	3,12	111,1
5 jours	4,71	142,9

La mort survint le 5^e jour.

Nous-mêmes nous avons eu l'occasion d'observer chez un malade que le Docteur Halbron avait bien voulu nous permettre d'examiner dans son service une créatininémie de 53 mgr. La guérison survint cependant. Il s'agissait d'une tentative de suicide par ingestion de sublimé.

La créatinine peut donc s'élever considérablement au cours des néphrites aiguës. Son élévation dans tous les cas observés a coïncidé avec celle de l'urée et a eu la même signification pronostique et diagnostique qu'elle. Il semble toutefois que le taux de la créatinine commence à s'élever après celui de l'Urée et qu'en cas de régression son abaissement précède l'abaissement du taux de l'urée sanguine (Rosenberg).

A cela près la rétention des deux déchets azotés a ici la même valeur sémiologique. L'un et l'autre peuvent atteindre dans le sang des taux élevés avant que n'apparaissent des signes cliniques d'azotémie (Myers). L'un et l'autre ont ici une signification pronostique restreinte. En effet si la mort est fréquemment observée quand le taux de la créatinine dépasse 50 il n'en est pas toujours ainsi. La guérison est observée malgré un taux de 52 mgr. (Myers et Killian). 53 mgr.

(Obs. personnelle), 93 mgr. (Cohen et Bernhard), 106 mgr. (Myers) et même 125 mgr. (Campbell). Il est donc des régressions possibles malgré des taux très élevés. de créatininémie et l'on ne peut pas plus baser un pronostic des néphrites aiguës sur le taux de la rétention créatininique qu'on ne peut le faire sur le taux de la rétention uréique.

Le dosage de la créatinine ne présente pas ici de supériorité marquée sur celui de l'urée, nous soulignons toutefois que le fait qu'en général le taux de la créatininémie commence à baisser avant celui de l'Urée sanguine peut permettre parfois de prévoir la régression mieux que ne le permet le dosage isolé de l'azotémie uréique.

Néphrites Subaiguës.

Nous avons observé personnellement deux cas de Néphrites subaiguës avec azotémie.

Observation N° 7.

Néphrite hématurique.

Depuis l'âge de 13 ans, M. Mon... a fait tous les hivers des angines rouges ou pultacées suivies d'hématuries. La température s'est élevée chaque fois à 38° 5 ou 39. Les hématuries apparaissent après l'angine, elles sont abondantes et totales et disparaissent progressivement en quelques jours. Au cours de ces crises le malade ressent au niveau des reins et de l'abdomen des douleurs diffuses. Une fois en 1926 la crise s'est accompagnée d'ictère, de constipation et de vomissements. Dans l'intervalle des crises, le malade semble bien portant, toutefois un examen fortuit d'urine pratiqué en mai 1930 en dehors de toute angine a montré la présence d'albumine et d'hématies. On ne retrouve à l'interrogatoire aucun des petits signes de Brightisme. Le malade entre dans le service du Pr Rathery le 9 février. La dernière hématurie a eu lieu le 6 février. Elle a été assez abondante et l'on a retrouvé dans le culot des hématies, des cylindres, des leucocytes.

A l'examen le 9 février on constate les signes suivants :

Les reins ne sont pas palpables. Coeur normal.

Tension artérielle : 12-8.

Le foie est normal.

Le pharynx est rouge, la luette, les amygdales sont légèrement tuméfiées.

L'examen des poumons et du système nerveux est négatif.

L'examen fonctionnel des reins donne les résultats suivants : Urines : couleur normale, léger louche d'albumine ; dans le culot on trouve de très nombreuses hématies, des leucocytes, de rares cylindres hyalins mais pas de cylindres granuleux.

Albumine : 0,40,

Constante d'Ambard : 0,17

P.S.P. : 15 %

Epreuves de Volhard.

Dilution :

(La malade a vomi une partie de l'eau ingérée).

8 h.30	5 cc.		11 h.	10 cc.
9 h.	10 cc.		11 h.30	30 cc.
9 h.30	120 cc.	1002	12 h.	10 cc.
10 h.	250 cc.	1002	12 h.30	10 cc.
10 h.30	70 cc.	1005		

Concentration :

(le malade n'a pas suivi exactement son régime)

la plus forte densité obtenue est de 1020.

Examen du sang.

Réserve alcaline : 63 V.

Urée : 0,52

Créatinine : 14 mgr.

Un cathétérisme urétéral fait en période d'hématurie a montré que les deux reins donnaient également une urine sanglante.

Une inoculation au cobaye a été négative.

En résumé : il s'agit d'une néphrite hématurique d'origine pharyngienne évoluant par poussées. Le trouble fonctionnel des reins est attesté par les résultats des épreuves pratiquées (K. 0,17 ; P.S.P. 15%). L'urée sanguine est au-dessus de la normale à 0 gr.52. La créatininémie normale à 14 mgr. Il s'agit là d'un cas de dissociation uréocréatininique au cours d'une azotémie initiale.

Observation N° 8.

Néphrite subaigue.

Mlle Lap... 50 ans, entre Salle Sainte Anne le 30 mars 1931. Son his-

Urines :

Urée : 7 gr. 50

NaCl : 14,51

Le 9 juin : Etat stationnaire.

Créatinine : 27 mgr.

Urée sanguine : 0 gr. 60.

Le 7 juillet 1931 : la malade se plaint toujours de douleurs lombaires.
Un examen du sang donne les résultats suivants :

Créatinine : 33 mgr.

Urée : 0 gr. 70

Le 5 décembre l'état est stationnaire au point de vue clinique :
Dans le sang on trouve :

Urée : 0,62

Créatinine : 17 mgr.

En résumé : Il s'agit d'une malade de 36 ans qui au déclin d'une grippe commence une néphrite subaigue azotémique et légèrement hydropigène.

Chez cette malade l'urée sanguine est trouvée de 0 gr,80 ; 0 gr,60 ; 0 gr,70 ; 0 gr,62 à 4 examens successifs. La créatininémie a été successivement de : 21 mgr, 27 mgr. 33 mgr. 17 mgr. Cette malade a donc fait pendant les mois de mai, juin et juillet une poussée d'azotémie traduite par une élévation de la créatininémie et de l'azotémie uréique. Cette poussée a complètement regressé et en décembre l'azotémie est redevenue normale.

Discussion.

Dans le premier de nos cas l'urée est légèrement élevée, la créatinine normale.

Dans le deuxième cas qui a été suivi 7 mois, nous avons observé tout d'abord une élévation de l'urée et de la créatinine puis une baisse de l'azotémie avec hyperazotémie uréique légère et créatininémie nor-

male et enfin une hausse terminale de la créatininémie. Cette observation prouve que l'hypercréatininémie peut régresser et qu'il est difficile dans les néphrites subaigues de baser un pronostic aussi bien sur la créatininémie que sur l'azotémie uréique.

Dans notre troisième cas enfin, nous avons observé une poussée d'hypercréatininémie avec azotémie uréique stationnaire.

Des observations analogues sont relatées par Menasci et Rosenberg.

Menasci dans un cas suivi un mois observe une créatininémie qui est successivement de 38, 33 et 28 mgr. avec une urée respectivement de 0,70, 0,68, 0,45. Ce même auteur dans un cas de néphrite hématurique voit la créatininémie être successivement de 40, 35, 26 mgr. tandis que l'urée est de 0,83, 0,75, 0,53.

Rosenberg rapporte également deux cas de néphrite subaigue.

Dans le premier cas de cet auteur, les taux d'azotémie observés sont les suivants : Créatinine : 25,8; 13,3; 16,7. Urée : 0,79; 0,53, 0,60 durant la première semaine. Le même malade revu quelques semaines plus tard présente l'azotémie suivante : Urée : 0,98; Créatinine : 25 mgr.

Dans le deuxième cas du même auteur, l'évolution s'est faite vers la mort et les taux d'azotémie observés ont été les suivants :

Urée : 0,83	1,04	2,11	3,09	3,23
Créatinine : 31mgr.2	31mgr.3	90mgr.9	114mgr.9	142mgr.1

Conclusion

L'ensemble de ces cas permet de conclure qu'au cours des néphrites subaigues le taux de la créatininémie peut varier, soit parallèlement, soit indépendamment du taux de l'urée sanguine.

Il existe des poussées de rétention créatininique comme il est des poussées de rétention uréique.

Ces poussées peuvent évoluer ensemble ou séparément ; elles n'ont qu'une valeur restreinte pour le pronostic immédiat quel que soit par ailleurs le taux de créatininémie ou d'azotémie uréique atteint.

Néphrites Chroniques avec Azotémie Initiale

Observations.

Nos observations portent sur 5 cas.

Observation N° 10

Néphrite chronique hypertensive.

Mme Cherch... 49 ans, entre dans le service du Professeur Rathery, le 15 mars 1931 pour de l'hypertension artérielle. Les premiers symptômes de cette affection sont apparus il y a un an au moment de la ménopause. La malade a présenté à cette date de la céphalée, des crampes, de l'asthénie. Le tension artérielle est de 19, l'urée sanguine de 0 gr. 30. Ces troubles sont constatés d'une manière discontinue pendant l'année 1930 et le début de 1931. Ils sont peu marqués lors de l'hospitalisation de la malade.

A l'examen — Tous les appareils paraissent normaux. La tension artérielle est de 20-12,5 au Vaquez.

L'examen des urines ne montre pas d'albumine, pas de cylindres,

Les épreuves fonctionnelles donnent les résultats suivants :

P.S.P. : 20 %.

Constante d'Ambard : 0,12.

Epreuves de Volhard.

Dilution :

10 h.	430 cc.	1001	12 h.1/2	160 cc.	1001
10 h.1/2	190 cc.	1000	13 h.	40 cc.	1001
11 h.	250 cc.	1000	13 h.1/2	35 cc.	1001
11 h.1/2	170 cc.	1000	14 h.	25 cc.	
12 h.	230 cc.	1001			

Concentration :

16 h.	1028	78 cc.	8 h.	1032	43 cc.
20 h.	1027	80 cc.	12 h.	1037	52 cc.
Minuit	1031	60 cc.	16 h.	1035	60 cc.
4 h.	1034	42 cc.			

Dans le sang :

Le taux de l'urée est à 0 gr. 55.

La créatinine s'élève à 14 mg.

Pas d'indoxyle.

La réaction xanthoprotéique est à 33.

En résumé : il s'agit d'une néphrite chronique hypertensive. Les troubles du fonctionnement rénal sont indiscutables. L'azotémie uréique fut trouvée modérément élevée à 0,55. La créatininémie est normale.

Observation N° 11.

Rein sénile.

Monsieur P... âgé de 67 ans se plaint essentiellement de douleurs lombaires. Il ne présente aucun signe de Brightisme et c'est en raison de son âge que l'on est amené à pratiquer un examen rénal.

L'examen somatique est entièrement négatif. La tension artérielle est de 19-9, le cœur est normal.

L'examen rénal donne les résultats suivants :

Urines : pas d'albumine, pas de cylindres.

Epreuves de Volhard.

Dilution :

9 h.	20 cc.		11 h.30	120 cc.	1002
9 h.30	20 cc.		12 h.	70 cc.	1004
10 h.	30 cc.	1007	12 h.30	140 cc.	1010
10 h.30	240 cc.	1002	13 h.	150 cc.	1005
11 h.	100 cc.	1004			

Concentration :

19 h.	120 cc.	1030	11 h.	160 cc.	1030
23 h.	170 cc.	1030	15 h.	130 cc.	1031
3 h.	120 cc.	1032	19 h.	60 cc.	1032
7 h.	150 cc.	1027			

Phénolsulfone : 30 %

Constante d'Ambard : 0,10

Sang :

Urée : 0 gr. 55.

Créatinine : 12 mgr.

R.X.P. : 22.

Le malade est revu le 20 mai 1931, l'examen donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 48

Créatinine : 10 mgr.

En résumé : il s'agit d'un sujet présentant de petits troubles fonctionnels du rein.

Chez ce malade le taux de l'urée et celui de la Créatinine sanguines se sont maintenus au voisinage de la normale. Leur variation au cours de deux examens successifs, excède à peine les limites de l'erreur d'expérience.

Observation N° 12.

Rein sénile.

Monsieur Che.... âgé de 71 ans est suivi à la consultation du Professeur Rathery. Il vient consulter le 3 février 1931 se plaignant d'une série de petits troubles apparus depuis environ 6 mois. Ces troubles sont : des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, des mouches volantes.

A l'examen le coeur est normal, la tension artérielle est de 18-11 au Vaquez. Il n'y a pas d'albuminurie.

Seules les épreuves rénales mettent en évidence un trouble fonctionnel de cet organe.

Le 5 février l'élimination de la P.S.P. est de 30 %. Les épreuves de Volhard donnent les résultats suivants :

Dilution :

11 h.	50 cc.	1005	13 h.	180 cc.	1003
11 h.30	150	1002	13 h.30	180	1003
12 h.	170	1003	14 h.	160	1003
12 h.30	190	1005	14 h.30	140	1003

Concentration :

22 h.	160 cc.	1005	14 h.	200 cc.	1018
2 h.	60	1026	18 h.	60	1025
6 h.	70	1027	22 h.	70	1028
10 h.	120	1020			

Chez ce malade l'examen du sang donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 72,
Créatinine : 11 mgr,
Réserve alcaline : 66,2,
Indican : présence faible,
R. xanthoprotéique : 19.

En résumé : Il s'agit d'un malade présentant des troubles fonctionnels rénaux en rapport vraisemblablement avec une sclérose sénile. L'azotémie a été trouvée modérée. La créatininémie normale. Le malade n'a pas été revu et nous ignorons l'évolution ultérieure.

Observation N° 13.

Néphrite chronique hypertensive avec azotémie initiale

Mme Aud... 52 ans est suivie à la consultation du Professeur Rathery. Elle est vue pour la première fois le 15 janvier 1931. Elle se plaint à cette date de céphalée frontale, de crampes dans les mollets, de fourmillements, d'une sensation de doigt mort localisée à l'annulaire et au médius gauche. Elle a présenté à plusieurs reprises des mouches volantes, des bourdonnements d'oreille. Une ou deux fois elle a eu des crises subites d'amnésie passagère. Ces troubles sont apparus depuis 6 mois environ, et semblent avoir débuté aux approches de la ménopause.

A l'examen il n'y a pas d'œdème ; le cœur est normal, le pouls à 84, la tension artérielle à 17-5-11 au Vaquez.

Les poumons paraissent normaux.

Le foie n'est pas hypertrophié.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Un examen de sang pratiqué le 19 janvier donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 96 — Créatinine : 16 mgr, 5.

La malade est mise au traitement par le régime hypoazoté et la poudre de scille.

Un nouvel examen du sang pratiqué le 5 février 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 45.

Créatinine : 17 mgr

A cette date les urines ne contiennent toujours pas d'albumine. La Constante d'Ambard est de 0,10. La phénolsulfonephthaléine à 25 %.

En résumé : il s'agit d'une malade de 52 ans présentant une néphrite hypertensive avec azotémie initiale. Le trouble fonctionnel rénal est attesté par le taux de la P.S.P. : 25% et de la Constante : 0,10.

La dissociation entre l'élévation du taux de l'urée et celui de la Créatinine correspond au fait que l'azotémie est à un stade initial. Le régime a influencé le taux de l'Urée sanguine et l'a ramené à la normale. La créatininémie n'a pas été modifiée.

Observation N° 14.

Néphrite hypertensive avec azotémie initiale.

Monsieur Ol... Yves, 46 ans entre dans le service du Professeur Rathery le 4 novembre 1930 présentant des crises de dyspnée paroxystique évoluant sur un fond de dyspnée permanente.

L'examen du cœur fait à cette date, montre un double souffle de la base et un bruit de galop. La tension artérielle est de 25-11.

Il y a un léger oedème malléolaire. Les urines contiennent de l'albumine ; l'urée sanguine est à 0,70. Par ailleurs le malade est syphilitique et a été insuffisamment traité. Nous examinons le malade pour la première fois le 30 janvier. A cette date la dyspnée a rétrocedé, mais l'examen somatique montre les mêmes signes que précédemment.

Dans le sang le 30 janvier :

L'urée est à 0 gr. 42.

La créatinine à 17 mgr.

Une série de nouveaux examens faite postérieurement à cette date donne les résultats suivants

24 mars : Urée sanguine : 0 gr. 40
Créatininémie : 16 mgr.

17 avril : Urée sanguine : 0 gr. 70
Créatininémie : 20 mgr.

4 mai : Urée sanguine : 0 gr 40
Créatininémie : 14 mgr.

28 mai : Urée sanguine : 0 gr. 42
Créatininémie : 14 mgr.

Le malade sort guéri à cette date.

En résumé : il s'agit d'un malade hypertendu avec poussées d'azotémie. Légère élévation du taux de l'urée : 0 gr. 70. Tout en demeurant au dessous de 20 milligrammes la créatininémie a dans ce cas suivi les variations de l'azotémie uréique.

Discussion

Nous résumerons tout d'abord dans le tableau suivant les résultats obtenus dans nos 5 cas.

Noms	Urée	Créatinine	Evolution
CHEC. (hypertendue)	0,55	14 mgr.	Inconnue
PAR. (rein sénile) 1 ^{er} examen	0,55	12	Amélioration
3 mois plus tard	0,48	10	—
CHEN (rein sénile)	0,72	11	Inconnue
AUD (hypertendue) 1 ^{er} examen	0,96	16,5	Amélioration
Un mois après	0,45	17	—
OL. (hypertendu)			
30 janvier	0,42	17	Amélioration
24 mars	0,40	16	
17 avril	0,70	20	
4 mai	0,40	14	
18 mai	0,42	14	

Il ressort de l'étude de ce tableau d'ensemble que sur 5 cas d'azotémie initiale chez des Brightiques hypertendus, ou chez des sujets atteints de sclérose rénale sénile, 5 fois nous avons observé une azotémie dissociée. 3 de ces 5 cas ont été suivis.

Dans ces 3 cas le régime hypoazoté et les diurétiques ont ramené l'urée à son taux normal.

Il y a donc une période au début des néphrites chroniques où l'azotémie uréique est déjà élevée alors que la créatinine est encore normale. Ce fait est relaté par la plupart des auteurs à la suite de Myers qui semble l'avoir signalé le premier. Il est facilement explicable par le pouvoir de concentration différent du rein vis-à-vis de l'urée et de la créatinine. Ce pouvoir est d'après Myers et Lough de 80 vis-à-vis de l'urée et de 100 vis-à-vis de la créatinine.

Le pronostic à cette période semble relativement favorable, le régime peut abaisser le taux de l'azotémie uréique alors qu'il reste sans effet sur la créatininémie. Il nous a semblé d'ailleurs que l'amélioration ainsi obtenue n'était pas seulement « humorale » mais clinique.

A cette période initiale, la créatininémie a donc un intérêt de premier plan, elle comble une des lacunes du dosage de l'urée en permettant de prévoir l'évolution immédiate de ces azotémies initiales et leur réaction au traitement.

Néphrites Chroniques avec Azotémie Confirmée

Nos observations personnelles portent sur 8 cas.

Observation N° 15.

Néphrite chronique.

Monsieur Mul... 55 ans.

Histoire de la maladie.

C'est en 1918 que le malade constate pour la première fois de l'albuminurie, la présence de celle-ci est constatée par hasard et son apparition ne semble liée à aucune cause décelable. Pour cette albuminurie le malade a été à plusieurs reprises hospitalisé, il a été soumis plusieurs fois au régime déchloruré. Antécédents éthyliques.

Examen clinique.

Le 9 mars le malade est amaigri, la peau est sèche, le faciès pâle, il existe une dyspnée légère mais pas de Cheynes-Stokes.

A l'examen les pupilles sont en myosis. Râles sous-crépitaux aux deux bases : le coeur paraît normal ; le pouls est à 92 ; la tension à 19,8 au Pachon. Les urines contiennent de l'albumine mais pas de cylindres.

Le 13 mars l'examen du sang donne les résultats suivants :

Urée : 1,25.

Créatinine : 44 mgr.

Le 19 mars :

Urée sanguine : 1,35.

Créatinine : 46 mgr.

Urée urinaire : 16,50 par litre.

Phénolsulfonephtaléine : moins de 10 %.

Le 23 mars : Urée 1 gr. 50.

Le 31 mars : Urée sanguine : 1,80.

Le 4 avril : Urée : 1,90.

Le 14 avril : L'état s'aggrave, dyspnée, pouls à 108, délire.

Urée : 2 gr.25, Créatinine 45 mgr.

Le 17 avril : Urée 2,25 — Créatinine : 50 mgr.

Le malade succombe dans la soirée.

Epreuves de Volhard.

Le 17 mars. Concentration.

19 h.	100 cc.	1008	11 h.	120 cc.	1010
23 h.	180 cc.	1010	15 h.	210 cc.	1010
3 h.	110 cc.	1010	19 h.	30 cc.	1008
7 h.	150 cc.	1012			

Le 18 mars. Dilution.

Le malade n'élimine que 150 cc. en 4 heures et la densité globale seule mesurable est de 1010.

En résumé : il s'agit d'une néphrite chronique avec azotémie terminale. Le taux de la créatininémie a été relativement modéré mais progressivement croissant.

Observation N° 16.

Néphrite chronique et pleurésie purulente.

Histoire de la maladie.

Monsieur Med... 55 ans entre dans le service du Professeur Rathery le 24 février 1931.

Au début de février, 2 jours après un refroidissement le sujet est pris de frissons répétés, il tousse, crache, mais n'a pas point de côté. 4 ou 5 jours après, il fait de l'oedème des membres inférieurs, surtout marqué le soir, malgré cela il n'interrompt pas son travail, 5 ou 6 jours après le début nouveau frisson qui oblige le malade à s'aliter.

Examen clinique.

Le 24 février le malade est dyspnéique ; il présente à l'examen tous les signes d'un gros épanchement du côté gauche, la ponction pleurale ramène un pus verdâtre dans lequel un streptocoque est identifié.

Chez ce malade nous sommes frappés par l'existence d'un volumineux oedème des jambes et les urines contiennent une grande quantité d'albumine, le coeur est cependant normal, la tension à 19-9.

L'examen du sang nous donne les résultats suivants :

Urée : 2,40.

Dès lors plusieurs nouveaux examens sont pratiqués, ils donnent les résultats suivants :

26 février : Urée : 2,60.

Créatinine : 47 mgr.

28 février : Urée : 2,55.

Créatinine : 45 mgr.

2 mars : Urée : 2,50.

Créatinine : 42 mgr.

6 mars : Urée : 2,58

Créatinine : 37 mgr.

Le malade succombe malgré une thoracotomie le 13 avril 1931.

En résumé : il s'agit d'un malade présentant une néphrite chronique aggravée par une infection aigue. La créatininémie a été relativement peu élevée (47 mgr.) et est allée en s'abaissant au cours de l'évolution.

Observation N° 17.

Néphrite chronique avec azotémie terminale.

M. Laf... mécanicien âgé de 27 ans entre le 5 mai 1931 à l'Hospice de Bicêtre dans le service du Docteur Pasteur Vallery-Radot, que nous remercions d'avoir bien voulu nous permettre d'utiliser cette observation.

Ce malade a présenté vers le début de janvier 1931 des douleurs de la jambe droite et une céphalée qui l'ont obligé à interrompre tout travail. Le 16 janvier il présente un léger oedème des paupières et un examen d'urine montre une albuminurie de 3 à 4 gr.

Malgré le traitement institué dès cette date la néphrite va s'aggra-

vant. L'albuminurie persiste, des vomissements apparaissent en avril et c'est la persistance de ces troubles qui amènent l'hospitalisation du malade.

L'examen clinique le 5 mai 1931 donne les résultats suivants. Faciés pâle, pas d'oedèmes, coeur normal. Tension artérielle 19,5-13,5. Poumons et Foie normaux. Réflexes ossotendineux des membres inférieurs sont vifs. La vue a récemment baissé, l'examen du fond de l'oeil (Doct. Mawas) montre de petites hémorragies rétinienues.

Il n'y a aucun symptôme de syphilis. Rien n'est à retenir de l'étude des antécédents en ce qui concerne l'étiologie de la néphrite.

L'examen rénal donne les résultats suivants :

Urines : Albuminurie,
Nombreux globules blancs et rouges.
Cylindres hyalins et granuleux.
Urée : 7 gr. 35 pour 1000.

Epreuves fonctionnelles :

Phénolsulfonephtaléine : 5 %.

Epreuves de Volhard.

Dilution					
7 h.	25 cc.	0	9 h.	30 cc.	1008
7 h.30	50 cc.	1006	9 h.30	32 cc.	1008
8 h.	33 cc.	1006	10 h.	29 cc.	1007
8 h.30	60 cc.	1007	10 h.30	26 cc.	1009
Concentration :					
8 h.	6 cc.				
11 h.	100 cc.	1007	23 h.	146 cc.	1007
14 h.	150 cc.	1008	2 h.	136 cc.	1007
17 h.	94 cc.	1007	5 h.	130 cc.	1008
20 h.	166 cc.	1007	8 h.	128 cc.	1009

Un premier examen de sang fait le 6 mai 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 20,
Cholémie : 1/40.000,
Cholestérine : 1 gr. 30.

Un deuxième examen fait le 16 mai 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 75.
Créatinine : 160 mgr.
Indican : présence très forte.

En résumé : il s'agissait d'une néphrite chronique avec forte azotémie caractérisée par une élévation simultanée de la créatininémie, de l'urémie et de l'indoxylémie. Le pronostic réservé qui découlait de l'ensemble de ces symptômes a été justifié par l'évolution. Le malade a succombé le 15 juin 1931.

Observation N° 18.

Azotémie grave au cours d'une néphrite chronique.

Madame Bar... 54 ans entre dans le service du Prof. Rathery le 23 juin 1931. Elle se plaint de céphalée, d'asthénie progressivement apparue depuis plusieurs mois. A l'examen malade pâle, myosis. Au coeur bruit de galop et double souffle de la base. Tension artérielle 21-12. Pas d'œdème. Les urines contiennent de l'albumine mais pas de cylindres. Aucun antécédent pathologique. Un premier examen de sang fait le 29 juin donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 15.

Créatinine : 66 mgr.

Le 1^{er} juillet la malade se met à vomir, l'état général s'aggrave.

Le 6 juillet la température s'élève à 40 ° un érysipèle de la face fait son apparition.

Le 7 juillet un nouvel examen du sang donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr.80.

Créatinine : 76 mgr.

Le 8 juillet : la réserve alcaline est à 38 v. Le chlore plasmatique à 3,27 0/00, le chlore globulaire à 1,58 0/00. L'azote total à 1 gr. 85.

La malade succombe le 9 juillet.

Il s'agit d'une azotémie terminale au cours d'une néphrite chronique, compliquée d'érysipèle. La créatininémie (76 mgr). est proportionnellement moins élevée que l'urémie : 3 gr. 80.

Observation N° 19.

Azotémie grave au cours d'une néphrite chronique.

Mme Caz.... 49 ans, professeur, entre dans le service du Professeur Rathery le 22 juin 1931 et présente à cette date des vomissements, de la céphalée, des épistaxis incessantes.

Les premiers troubles rénaux ont été constatés il y a 16 ans, la malade présentait alors à la suite d'un accouchement des œdèmes malléolaires et de l'albuminurie qui rétrocédèrent en quelques mois.

Il y a dix ans, à l'occasion d'une deuxième grossesse, les mêmes troubles réapparaissent d'une manière transitoire.

Il y a deux ans, la malade constate une baisse de sa vue et l'examen ophtalmologique montre une choréïdite de l'oeil droit. On tente un traitement par le mercure puis par l'acétylsan.

Au mois de mars 1931, l'état général s'aggrave progressivement et la malade vomit, présente des douleurs gastriques, La céphalée apparaît. Des épistaxis prolongées surviennent à plusieurs reprises.

Le 22 juin 1931 la malade est pâle, abattue, état nauséux perpétuel, saignement des gencives.

Pupille en myosis. Au coeur bruit de galop. Tension artérielle 18/10 Pas d'œdème.

vant. L'albuminurie persiste, des vomissements apparaissent en avril et c'est la persistance de ces troubles qui amènent l'hospitalisation du malade.

L'examen clinique le 5 mai 1931 donne les résultats suivants. Faciés pâle, pas d'oedèmes, coeur normal. Tension artérielle 19,5-13,5. Poumons et Foie normaux. Réflexes ossotendineux des membres inférieurs sont vifs. La vue a récemment baissé, l'examen du fond de l'oeil (Doct. Mawas) montre de petites hémorragies rétinienues.

Il n'y a aucun symptôme de syphilis. Rien n'est à retenir de l'étude des antécédents en ce qui concerne l'étiologie de la néphrite.

L'examen rénal donne les résultats suivants :

Urines : Albuminurie,
Nombreux globules blancs et rouges.
Cylindres hyalins et granuleux.
Urée : 7 gr. 35 pour 1000.

Epreuves fonctionnelles :

Phénolsulfonephtaléine : 5 %.

Epreuves de Volhard.

Dilution					
7 h.	25 cc.	0	9 h.	30 cc.	1008
7 h.30	50 cc.	1006	9 h.30	32 cc.	1008
8 h.	33 cc.	1006	10 h.	29 cc.	1007
8 h.30	60 cc.	1007	10 h.30	26 cc.	1009
Concentration :					
8 h.	6 cc.				
11 h.	100 cc.	1007	23 h.	146 cc.	1007
14 h.	150 cc.	1008	2 h.	136 cc.	1007
17 h.	94 cc.	1007	5 h.	130 cc.	1008
20 h.	166 cc.	1007	8 h.	128 cc.	1009

Un premier examen de sang fait le 6 mai 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 20,
Cholémie : 1/40.000,
Cholestérine : 1 gr. 30.

Un deuxième examen fait le 16 mai 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 75.
Créatinine : 160 mgr.
Indican : présence très forte.

En résumé : il s'agissait d'une néphrite chronique avec forte azotémie caractérisée par une élévation simultanée de la créatininémie, de l'urémie et de l'indoxylémie. Le pronostic réservé qui découlait de l'ensemble de ces symptômes a été justifié par l'évolution. Le malade a succombé le 15 juin 1931.

Observation N° 18.

Azotémie grave au cours d'une néphrite chronique.

Madame Bar... 54 ans entre dans le service du Prof. Rathery le 23 juin 1931. Elle se plaint de céphalée, d'asthénie progressivement apparue depuis plusieurs mois. A l'examen malade pâle, myosis. Au coeur bruit de galop et double souffle de la base. Tension artérielle 21-12. Pas d'œdème. Les urines contiennent de l'albumine mais pas de cylindres. Aucun antécédent pathologique. Un premier examen de sang fait le 29 juin donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 15.

Créatinine : 66 mgr.

Le 1^{er} juillet la malade se met à vomir, l'état général s'aggrave.

Le 6 juillet la température s'élève à 40 ° un érysipèle de la face fait son apparition.

Le 7 juillet un nouvel examen du sang donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 80.

Créatinine : 76 mgr.

Le 8 juillet : la réserve alcaline est à 38 v. Le chlore plasmatique à 3,27 0/00, le chlore globulaire à 1,58 0/00. L'azote total à 1 gr. 85.

La malade succombe le 9 juillet.

Il s'agit d'une azotémie terminale au cours d'une néphrite chronique, compliquée d'érysipèle. La créatininémie (76 mgr). est proportionnellement moins élevée que l'urémie : 3 gr. 80.

Observation N° 19.

Azotémie grave au cours d'une néphrite chronique.

Mme Caz.... 49 ans, professeur, entre dans le service du Professeur Rathery le 22 juin 1931 et présente à cette date des vomissements, de la céphalée, des épistaxis incessantes.

Les premiers troubles rénaux ont été constatés il y a 16 ans, la malade présentait alors à la suite d'un accouchement des œdèmes malléolaires et de l'albuminurie qui rétrocedèrent en quelques mois.

Il y a dix ans, à l'occasion d'une deuxième grossesse, les mêmes troubles réapparaissent d'une manière transitoire.

Il y a deux ans, la malade constate une baisse de sa vue et l'examen ophtalmologique montre une choroïdite de l'œil droit. On tente un traitement par le mercure puis par l'acétylarsan.

Au mois de mars 1931, l'état général s'aggrave progressivement et la malade vomit, présente des douleurs gastriques, La céphalée apparaît. Des épistaxis prolongées surviennent à plusieurs reprises.

Le 22 juin 1931 la malade est pâle, abattue, état nauséux perpétuel, saignement des gencives.

Pupille en myosis. Au coeur bruit de galop. Tension artérielle 18/10 Pas d'œdème.

Les examens suivants sont pratiqués :

Urines : Albumine, pas de cylindres.

Urée : 10 gr. 24 0/00 Chlorure de sodium 2,81 0/00.

Sang : 25 juin on obtient les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 80.

Créatinine : 110 mgr.

Réserve alcaline : 18 V, 11

Indican + + + +

Temps de saignement : 4'30.

Temps de coagulation : 11 minutes.

La malade est emmenée le 12 juillet par sa famille dans un état extrêmement grave.

En résumé : il s'agit d'une néphrite chronique arrivée au terme de son évolution. L'urémie et la créatininémie ont été également élevées et leur élévation justifiait pareillement un pronostic fatal.

Observation N° 20.

Néphrite azotémique.

Mme Desm... âgée de 49 ans est suivie à la consultation du Professeur Rathery. L'albuminurie a été constatée pour la première fois en 1921. Elle suit depuis 10 ans le régime déchloruré d'une manière plus ou moins exacte.

Au mois de février 1931 elle présente des oedèmes des jambes et de la bouffissure de la face qui cède au repos.

En mars ces oedèmes reparaissent, deviennent intenses et persistent 8 jours. La malade a eu en outre des nausées et des vomissements.

Nous la voyons pour la première fois le 25 mai 1931.

Examen :

Coeur normal. Tension artérielle : 24-12 (Vaquez).

Foie déborde de 2 travers de doigt les fausses côtes.

Pas d'oedème, pas de congestion des bases pulmonaires.

Urines : Albuminurie nette : 1 gr. 60.

Sang : Urée (xanthhydrol) 3 gr. 33.

Créatinine 180 mgr.

N. total 1 gr. 79

Réserve alcaline 38 V, 1.

Chlorures : plasma : 3,55
globules : 2,15.

Urines : Urée : 8,75 0/00, 9,84 par 24 h.

NaCl : 2,46 0/00, 2,78 par 24 h.

4 juin : Numération. Hématies : 2 M. Leucocytes : 9000

25 juin : Après une cure d'extrait thyroïdien et régime déchloruré, les résultats sont les suivants :

Sang : Urée, 2,25.
Créatinine 124 mgr.
Réserve alcaline 45 V, 3.
Indican : présence très forte + + + +.
Chlorures : plasma 3,41 0/00.
 globules 1,92 0/00.

Urines : Urée 5 0/00.
Nacl 1 gr. 29 0/00, 1 gr. 77 par 24 h.

A partir du début de juillet, l'état général s'aggrave, la malade vomit quotidiennement, la céphalée est vive. Cependant un examen du fond de l'œil fait le 10 juillet ne montre pas de lésions de rétinite (M. Dollfus).

Le 16 juillet un nouvel examen de sang donne les résultats suivants :
Urée : 3 gr. 24. — Créatinine 250 mgr.
Réserve alcaline 42 V, 4.
Chlore plasmatique : 3,41 0/00
Chlore globulaire : 2,21 0/00

Dans les urines l'urée est à 5 gr. 0/00, le Nacl à 1 gr. 17 0/00.

Le 30 juillet, l'état de la malade est stationnaire, un nouvel examen de sang donne les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 50.
Créatinine : 250 mgr.

La malade sort le 14 août sur sa demande dans un état très grave. Ce jour-là les examens de sang donnent les résultats suivants :

Urée : 3 gr. 80.
Créatinine : 300 mgr.

En résumé : il s'agit d'une malade de 49 ans arrivée au terme de l'évolution d'une néphrite chronique albuminurique puis urémigène.

L'urée sanguine a été successivement de 3 gr. 33, 2 gr 25, 3 gr. 24, 3 gr.50, 3 gr. 80. La créatininémie est passée de 180 mgr. à 124 mgr, 250 mgr. 250 mgr. et enfin 300 mmgr.

L'urée sanguine et la créatininémie ont varié dans le même sens.

Observation n° 21.

Néphrite azotémique.

M. Kont... 42 ans, cuisinier, entre le 26 juin 1931 dans le service du professeur Carnot qui a bien voulu nous permettre de l'examiner.

Ce malade a été apparemment en parfaite santé jusqu'au mois d'avril 1931. A cette date, il commence à éprouver une céphalée violente à prédominance frontale et qui ne cède à aucune thérapeutique. Il présente par ailleurs de légers vertiges, des éblouissements, des crampes. Il est

asthénique et maigrit de 9 kilos durant le mois d'avril. Au début de mai apparaissent du prurit, de l'anorexie, puis surviennent des douleurs épigastriques et des vomissements alimentaires. Enfin la vue baisse progressivement. En résumé déjà l'interrogatoire fait penser à un syndrome azotémique et cette impression est confirmée par l'examen clinique et l'examen biologique.

En effet, lors de notre examen le 7 juillet nous trouvons un malade pâle, abattu, à demi somnolent, les pupilles sont en myosis légèrement inégales, l'odeur de l'haleine est ammoniacale. Au coeur, l'on trouve un deuxième bruit claqué à l'orifice aortique — quelques extrasystoles. — La tension est de 21-13 au Vaquez.

L'examen de l'œil a montré une rétinite albuminurique.

Aucun renseignement n'est obtenu sur l'origine de ce syndrome et l'on retrouve seulement dans les antécédents une tuberculose pulmonaire survenue en 1917 et qui a été guérie par la cure sanatoriale.

Les examens de laboratoire ont montré chez ce malade des chiffres d'azotémie rarement observés. L'urée sanguine fut, au cours d'examens pratiqués par le laboratoire du professeur Carnot, trouvée de 3 gr. 65 (29 juin), 9 gr. 75 (6 juillet), 10 gr. 50 (le 8 juillet).

Nous-mêmes trouvons le 7 juillet une urée de 5 gr. 40 par la méthode à l'hypobromite et de 4 gr. 92 par le xanthydrol. La créatinine est à 250 milligrammes. La réserve alcaline de 34 V, 3. L'indican est présent en grandes quantités.

L'état du malade s'est aggravé rapidement.

Le 15 juillet les vomissements deviennent incessants, des soubresauts musculaires apparaissent.

Le 16 juillet l'urée est de 7 gr. La réserve alcaline de 34 vol. 7.

Le 18 juillet surviennent des hémorragies (épistaxis, gingivorrhagies).

Le 21 juillet un nouvel examen du sang nous donne les résultats suivants :

Urée : 7 gr. 95.

Créatinine : 400 milligrammes.

Ce chiffre est le plus fort que nous ayons observé. Il a été identique au cours de deux dosages faits avec deux échantillons du même sérum.

Le malade a succombé le 23 juillet.

L'examen histologique donne les résultats suivants :

Foie normal.

Reins. La plupart des glomérules sont touchés. La sclérose interstitielle est très intense et les vaisseaux à paroi épaissie, scléreuse, abondent. Il existe de nombreuses plages d'infiltration lymphocytaire dont la corticale (sclérose jeune). Les tubes, distendus, contiennent de nombreux cylindres.

En résumé : il s'agit dans ce cas d'une néphrite azotémique banale en apparence qui a eu comme caractère particulier le taux anormalement élevé de la rétention azotée. L'urée est montée à 7 gr. 95 et 10 gr.

La créatinine a atteint 400 milligrammes, c'est le chiffre le plus fort qui ait été observé à notre connaissance.

Myers signale des chiffres de 350 au maximum.

Observation n° 22.

Néphrite chronique avec azotémie marquée et survie prolongée.

M^{me} Mos... âgée de 38 ans entre dans le service du professeur Rathery le 30 septembre 1930.

Cette malade a présenté il y a deux ans (1928) de la céphalée, des vomissements matutinaux, de la somnolence, de l'asthénie. A l'examen l'on trouva à cette date des œdèmes malléolaires. L'examen des urines montra de l'albuminurie dont la quantité a oscillé entre 0 gr. 30 et 4 gr. 80. La malade est mise au régime déchloruré, l'albuminurie persiste, les autres symptômes s'atténuent et pendant 18 mois la malade peut mener une vie relativement active.

Au début de 1930 les vomissements et la somnolence reprennent et en mars 1930, la malade est examinée à la consultation du professeur Rathery. Un dosage d'urée montre une azotémie de 2 gr. 23. On institue un régime lacto-végétarien sans sel. L'état demeure stationnaire. Les vomissements ainsi que la somnolence apparaissent et disparaissent par intermittence. Des examens du sang donnent les résultats suivants : 23 avril 1930 : 1 gr. 74. 21 juillet 1930 : 1 gr. 76.

Vers le mois de juin 1930 un prurit intense fait son apparition, il s'accompagne de lésions de prurigo avec lichénisation, lésions qui persistent lors de l'entrée de la malade dans le service.

L'étude des antécédents ne renseigne nullement sur l'étiologie de l'azotémie : Pas de syphilis, pas de maladie infectieuse.

Examen clinique :

Le 30 septembre 1930 la malade est hospitalisée, elle présente à ce moment-là du prurit, de la céphalée, des vomissements, de l'insomnie. Il n'y a pas d'œdème. Le cœur est normal. La tension artérielle est de 16-7.

Du 30 septembre au 29 janvier 1931, date à laquelle nous commençons à suivre la malade on voit s'améliorer peu à peu les signes cliniques. Les vomissements disparaissent d'abord puis le prurit rétrocéde. 10 dosages d'urée sont effectués durant cette période au cours desquels l'azotémie qui est de 3 grammes le 2 octobre s'abaisse progressivement jusqu'à atteindre 1 gr. 70 le 15 janvier.

Le 29 janvier l'état de la malade est satisfaisant, elle n'accuse aucun symptôme fonctionnel, cependant les examens de sang successifs donnent les résultats suivants :

29 janvier : Urée : 1 gr. 70	Créatinine : 54 mgr.
5 février : Urée : 1 gr. 55	Créatinine : 60 mgr.
11 février : Urée : 1 gr. 40	Créatinine : 55 mgr.
18 février : Urée : 1 gr. 35	Créatinine : 60 mgr.
19 mars : Urée : 1 gr. 75	Créatinine : 111 mgr.
12 mai : Urée : 1 gr. 94	Créatinine : 75 mgr.

Le 13 mai la malade quitte l'hôpital et reprend ses occupations normales.

Des dosages effectués depuis cette date ont donné les résultats suivants :

9 juin	: Urée : 1 gr. 75	Créatinine : 80 mgr.
28 juillet	: Urée : 1 gr. 60	Créatinine : 111 mgr.
22 octobre	: Urée : 0 gr. 80	Créatinine : 35 mgr.
6 décembre	: Urée : 2 gr. 65	Créatinine : 145 mgr.

En résumé : il s'agit d'une malade de 38 ans qui présente depuis le début de l'année 1930 une hyperazotémie permanente dont le taux oscille entre 1 gr.35 et 3 gr.

Depuis le 29 janvier 1931 la malade présente une créatininémie allant de 35 à 145 mgr. au cours d'examen successifs. Depuis janvier 1931 la malade ne présente aucun symptôme fonctionnel ; depuis le mois de mai elle a repris ses occupations. Nous signalons par ailleurs que la réaction de l'indican lors de plusieurs examens a été trouvée fortement positive et que la réaction xanthoprotéique oscille entre 88 et 110. L'évolution de l'azotémie n'a d'ailleurs pas été progressive mais s'est faite par poussées suivies de régression relative.

L'ensemble de nos résultats peut être résumé par le tableau suivant.

Noms des malades	Urée	Créatinine	Evolution
MUL.			
13 mars 1931	1,25	44 mgr.	
19 mars	1,35	46 —	
14 avril	2,25	45 —	
17 avril	2,25	50 —	Mort le 17 avril.
MEDEV.			
26 février 1931	2,60	47 —	
28 février	2,55	45 —	
2 mars	2,50	42 —	
6 mars	2,58	37 —	Mort le 23 avril.

Noms des malades	Urée	Créatinine	Evolution
LAF.			
16 mai 1931	3,75	160 mgr.	Mort le 15 juin 1931.
BAR.			
29 juin 1931	3,15	66 —	
7 juillet	3,80	76 —	Mort le 8 juillet.
CAZ.			
25 juin 1931	3,80	110 —	Malade emmené par sa famille « in extremis ».
DESM.			
25 mai 1931	3,33	180 —	
25 juin	2,25	124 —	
16 juillet	3,24	250 —	
30 juillet	3,50	250 —	
14 août	3,80	300 —	Emmenée par sa famille « in extremis ».
KONT.			
7 juillet 1931	5,40	250 —	
21 juillet	7,95	400 —	Mort le 23 juillet 1931.
MOS.			
29 janvier 1931	1,70	54 —	
5 février	1,55	60 —	
11 février	1,40	55 —	
18 février	1,35	60 —	
19 mars	1,75	111 —	
12 mai	1,94	75 —	
9 juin	1,75	80 —	
28 juillet	1,60	111 —	
22 octobre	0,80	35 —	La malade à partir du 13 mai mène une vie normale.
6 décembre	2,65	145 —	

Discussion.

Dans les 8 observations résumées ci-dessus, la créatinine a dépassé 7 fois 50 milligrammes et a atteint une fois le chiffre de 400 milligrammes. De ces 8 cas, 7 ont eu une évolution grave, 5 fois la mort est survenue à brève échéance, deux fois le malade a été emmené hors de l'hôpital « in extremis », une fois enfin, malgré un taux élevé de créatininémie la malade a pu mener de nouveau une vie normale. Nous envisagerons séparément ce dernier cas.

Dans les 7 autres, la créatininémie nous semble avoir donné des résultats analogues à ceux que nous a fournis le dosage de l'urée sanguine. Le taux des deux déchets azotés a varié dans le même sens sauf dans le cas de Med, où l'urée est demeurée stationnaire alors que la créatinine baissait. Peut-être dans ce dernier cas la courbe d'azotémie a-t-elle été modifiée par la pleurésie purulente qu'avait le malade.

Il ne nous semble donc pas que dans aucun de ces cas la créatininémie ait eu une valeur diagnostique et pronostique supérieure à celle de l'urée. Il ne nous semble pas non plus qu'il ait existé un rapport quelconque entre le taux de créatinine et les symptômes constatés.

Dans le 8^e cas (Mos). la malade a pu reprendre ses occupations ayant une azotémie uréique de 1,60 et une créatininémie de 111 mgr.

Ce cas est également paradoxal que l'on considère le taux de l'urée ou le taux de la créatinine. Nous n'avons trouvé dans la littérature que très peu de cas analogues. Henri dans sa thèse signale bien un cas où pendant 6 mois un malade a toléré une azotémie de 3 grammes et une créatininémie de 100 à 178 mgr. — mais cette tolérance était toute relative, il suffit de relire l'observation de cet auteur pour se persuader que le malade présentait des symptômes très graves, et la fin de cette observation laisse présager une mort imminente.

Deux observations de Myers et Killian ont plus de rapport avec la nôtre. L'observation n^o 30 (J.B.) de

ces auteurs concerne en effet un malade qui admis à l'hôpital en décembre 1916 en sortit apparemment guéri en juin ayant encore une azotémie uréique considérable et une créatininémie de 67 mgr. Ce malade reprit ses occupations. Il a succombé le 7 novembre 1917. C'est donc d'une tolérance de 11 mois qu'il s'agit.

L'observation 59 concerne un malade qui fut hospitalisé en juin 1918 pour une néphrite. Au mois de janvier 1919 il tolérait parfaitement une créatininémie de 44 mgr. Notre observation est suivie depuis 10 mois quant à la créatinine et depuis plus de un an quant à l'urée. Nous ne savons pas quel en sera le dénouement. En tout cas là encore l'urée et la créatinine sanguines ont eu une signification diagnostique et pronostique analogue. Le fait que l'azotémie de notre malade a subi des alternatives de régression et d'augmentation explique probablement cette tolérance anormalement prolongée.

Conclusion

A l'inverse de ce que nous avons observé dans les azotémies initiales l'hyperazotémie uréique et l'élévation du taux de la créatininémie nous semblent donc avoir une signification diagnostique et pronostique identiques au cours des grandes azotémies.

LES NÉPHRITES AVEC OEDÈMES

La créatininémie au cours des néphrites avec oedèmes a été étudiée dans quelques cas pour chaque auteur par Myers et Killian, Fonteyne et Ingelbrecht, Rosenberg, Turriès, etc...

Nous groupons ci-dessous quelques-uns de ces résultats.

	Urée	Créatinine
Fonteyne et Ingelbrecht	0,27	18 mgr. 5
Fonteyne et Ingelbrecht	0,54	18 mgr. 8
Turriès	normale	17 —
Rosenberg 1	0,23	10 mgr. 6
Rosenberg 2	0,16	11 mgr. 8
Rosenberg 3	0,28	10 —
Myers Killian 8	«	200 —
Myers Killian 18	«	147 —
Myers Killian 57	«	70 —
Myers Killian 71	«	62 —

Ce tableau prouve que les taux de créatininémie peuvent être très variés au cours de la néphrite avec oedème aigu ou chronique. C'est à cette conclusion qu'aboutit également l'étude de nos observations. Cette étude nous permet en outre de préciser dans une certaine mesure, les conditions d'apparition de l'hypercréatininémie.

Observation n° 23.

Néphrite subaigue, sequelle de scarlatine.

Histoire de la maladie :

En 1919, M. God... 27 ans, hospitalisé à Berck pour une ostéomyélite fait une scarlatine. Au cours de cette dernière il a deux hématuries à 8 jours d'intervalle ; un examen d'urine montre un gramme d'albumine par litre.

En 1923 le malade rentre à Paris cliniquement guéri, en fait l'albuminurie semble avoir persisté, elle fut en effet retrouvée depuis à plusieurs reprises et notamment en 1928.

En 1928 en effet le malade contracte la syphilis et lorsqu'on l'examine à Saint-Louis on retrouve de l'albumine dans ses urines.

En juin de la même année il est blessé par une automobile et à Cochin où on le traite, l'albumine est encore retrouvée.

En juin 1929 le sujet fait un psoriasis ; le taux de l'albumine est alors de 3 gr. l'urée sanguine est de 1 gr. 95, on essaie un traitement de la syphilis par le cyanure, on doit l'arrêter au bout de 8 injections par suite d'une stomatite.

En janvier 1930, le malade entre à Cochin pour une bronchite ; la symptomatologie de la néphrite s'est à cette date complétée et l'on observe alors de l'albuminurie et des oedèmes ; traitement par le régime déchloruré et le novarsénobenzol.

En décembre 1930 le malade entre à l'Hôtel Dieu se plaignant de céphalée, de diarrhée, de douleurs lombaires, on le traite encore par le régime déchloruré et il quitte l'hôpital très amélioré.

En février 1931 le malade est hospitalisé dans le service du Professeur Rathery où nous le voyons.

Examen. — Le 3 février le malade se plaint d'asthénie, de céphalée, de douleurs lombaires, il est essoufflé au moindre effort, il est très anorexique, présente de la diarrhée. Il semble exister également un certain degré de somnolence.

A l'inspection, le faciès paraît légèrement bouffi mais il n'y a pas d'oedème des membres ; le coeur est sourd, la tension est de 15-8 au Pachon. Les poumons sont normaux ; réflexes normaux, pas d'Argyll, quelques plaques de psoriasis sur les membres.

Examen fonctionnel des reins :

Urines (6 février)

Volume : 1620

Albumine : 0 gr. 55 par litre,

Cylindres hyalins et granuleux.

Epreuves de Volhard

Dilution :

8 h.30	50 cc.	1007	11 h.	210 cc.	1005
9 h.	90 cc.	1005	11 h.30	180 cc.	1005
9 h.30	160 cc.	1004	12 h.	130 cc.	1005
10 h.	200 cc.	1005	12 h.30	70 cc.	1006
10 h.30	160 cc.	1004			

Concentration :

19 h.	50 cc.	1010	11 h.	290 cc.	1010
23 h.	140 cc.	1008	15 h.	300 cc.	1008
3 h.	310 cc.	1009	19 h.	155 cc.	1010
7 h.	270 cc.	1010			

Sang :

Urée : 0 gr. 75 (13 fév.).

0 gr. 80 (14 fév.).

Créatinine : 20 mgr.

Indican : +

R.X.P. : 32.

Réserve alcaline : 53,8
Chlorure : Plasma : 3,90
Globules : 2,18 par litre.
(13 et 14 fév.)

Urines :

Chlorure : 5,38 par litre.
Urée : 8,75 par litre (14 fév.)
Constante d'Ambard : 0 gr.17
P.S.P. : 10 %

A partir de cette date le malade est mis au régime déchloruré, les examens sont recommencés le 2 mars 1931.

Les résultats sont les suivants :

Sang : Urée : 0,75
Créatinine : 10 mgr.
Réserve alcaline : 85,6
Chlore globulaire : 2,56
Chlore plasmatique : 3,34

Le malade est sortant à cette date et n'a pas été revu.

Observation N° 24.

Néphrite chronique avec oedème.

Mme Coch... 23 ans a présenté brusquement en 1927 une poussée d'oedème très marquée, rapidement apparue et sans cause clinique-ment décelable.

Le 26 oct. 1927 l'albuminurie est de 3 gr. La malade suit un régime lacté sans résultat et doit cesser tout travail le 7 novembre 1927.

Durant les 10 premiers mois de 1928, pas de changement, l'oedème persiste, malgré le régime sévère, tantôt lacté tantôt lactovégétarien.

L'albuminurie est successivement de 4 gr. 40, 2 gr. 80, 2 gr 88, 2 gr.60.

Le 1^{er} novembre 1928 traitement par l'extrait thyroïdien qui est continué une année entière à raison de dix jours sur 15. L'oedème rétrocede et la malade peut reprendre son travail le 15 juin 1929 et le continuer jusqu'au mois de sept. 1930. L'albuminurie a cependant persisté pendant tout ce temps-là.

Le 11 décembre 1930, la malade est examinée pour la première fois par le Professeur Rathery. Elle présente de légers oedèmes malléolaires et de l'albuminurie.

En décembre 1930 un examen de sang donne les résultats suivants :

Chlore plasmatique : 3,62, globulaire : 2 gr.15
Sérine 42,5, globuline : 36.
Refractométrie : 67,7
Réserve alcaline : 61,7
Cholestérol : 0 gr. 84
Urée : 0,35

Nous examinons pour la première fois la malade le 22 avril 1931. L'état général est satisfaisant, un léger oedème malléolaire ainsi que de l'albuminurie persistent. Cependant l'examen du sang donne les résultats suivants :

Urée : 0,45 (X.) — 0,48 (H.)
Créatinine : 10 mgr.

Un nouvel examen fait le 24 juin donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 50.

Créatinine : 24 mgr.

Réserve alcaline : 65 γ , 3.

Indoxylémie : légère (+).

En résumé : il s'agit d'une malade atteinte de néphrite hydropigène pure qui semble actuellement évoluer vers l'azotémie dont la créatininémie semble être le premier symptôme.

Observation N° 25.

Néphrite chronique avec oedème.

Mme Lex... alors âgée de 44 ans entre pour le première fois dans le service le 19 juin 1928. Elle se plaint en outre de céphalée, étourdissements, asthénie et vomissements alimentaires et bilieux.

L'albuminurie a été d'abord de 2 gr. 37 puis est tombée à 1 gr. 50 sous l'influence du régime déchloruré, l'oedème a persisté depuis 1928. Le régime déchloruré n'a pas suffi à le faire disparaître.

En résumé : Albuminurie considérable 3 gr. 84. Oedème non influencé par le traitement.

Céphalée,

Vomissements,

Antécédents :

1922 : coliques hépatiques.

1924 : appendicite non opérée,

La malade a été suivie sans arrêt depuis janvier 1929.

Les principaux résultats sont les suivants :

21 janvier 1929 :

Sang : cholestérine 5 gr. 76.

chlore plasmatique : 6 gr. 25.

16 juin 1928.

Réserve : 52,8

Réfractométrie : 52,8

Albumines totales : 30,19

Sérine : 16,50.

Globuline : 13,69

Urée sanguine : 0 gr. 20

Chlore plasmatique : 6 gr. 60.

Chlore globulaire : 3 gr. 38.

Du 25 juin au 27 juillet la malade subit un traitement par l'extrait thyroïdien (0,05 à 0,60) et la viande 200 gr : l'albumine ne rétrocede pas, les oedèmes persistent.

En mars 1930 la malade fait une réaction péritonéale et subit une colpotomie le 7 avril 1930 : Pour la première fois l'urée sanguine s'élève elle est de 1 gr. 42 le 7 avril.

Le 1^{er} juillet 1930 on observe toujours de gros oedèmes, mais l'urée est revenue à son taux normal : 0 gr. 55. L'albuminurie est de 9 gr.90. Malade est revue en avril 1931.

Elle est examinée le 18 avril 1931 et présente les symptômes suivants :

Sang :

Urée : 2 gr. 02, Créatinine : 62 mgr.

Réserve alcaline : 33 V 4.

Chlore plasmatique : 3,66 0/00

Chlore globulaire 2,00 0/00

Cholestérine 3 gr. 30.

En résumé : il s'agit d'une malade qui présente depuis 1929 une néphrite hydropigène avec syndrome humoral s'apparentant par certains côtés à celui de la néphrose d'Epstein. Chez cette malade l'azotémie uréique et la créatininémie semblent s'élever parallèlement. Nous manquons de documents sur leur date d'apparition respective.

Observation N° 26.

Néphrite chronique avec oedème.

Monsieur Ans.... âgé de 34 ans, garçon de laboratoire entre dans le service du professeur Rathery le 10 avril 1931, pour de l'albuminurie et des oedèmes, affection pour laquelle il est suivi depuis 1926 et qui s'est récemment aggravée.

En 1926 le malade a ressenti brusquement des douleurs articulaires au niveau des genoux, puis l'oedème est apparu. Il persiste un mois puis rétrocede et il ne demeure plus dès lors qu'une douleur à la plante des pieds. C'est à cette date qu'une analyse d'urine est faite : elle montre de l'albuminurie. De 1926 à 1930 le malade suit un régime, il fait de temps en temps des cures de théobromine et peut mener une vie relativement active. En 1929 toutefois, une aggravation temporaire de l'oedème l'oblige à demeurer 3 mois dans le service du Professeur Rathery, il en sort amélioré et peut reprendre son travail. Lors de ce séjour dans le service on constate les signes suivants :

Oedèmes marqués,

Au coeur : bruit de galop.

Tension artérielle : 23-8

Pouls : 96,

Fort albuminurie.

Dans le sang on obtient les résultats suivants :

Urée : 0,54

Chlore globulaire : 1,75

Chlore plasmatique : 3,67

Sérine : 41.

Globuline : 12.

Le malade sort sur sa demande le 20 décembre 1929.

De 1929 à 1931 on assiste à une élévation du taux de l'urée qui est à 0,82 le 19-2-30 ; à 1 gr. le 6-3-30, à 0,88 le 14-5-30.

En janvier 1931 apparaissent des crampes, de la cryesthésie, des vertiges.

Le 10 avril 1931, le malade très asthénique entre dans le service.

A l'examen malade pâle.

Léger oedème des membres inférieurs.

Poumons : congestion des bases.

Coeur : double souffle.

Foie : un peu abaissé.

Rate : normale.

Pas de signes de spécificité. B.W.=0.

Examens :

Urée sanguine : 3 gr. 25.

Albumine : 9 gr. 25 dans les urines.

Le 14 avril un examen du sang donne les résultats suivants :

Urée (Xanthidrol) 3,50 .

Créatinine : 110 milligrammes.

Rés. Alc. : 36,6

R.X.P. : 98

Refractométrie : 65,5

Chlore plasmatique : 3 gr. 41

Chlore globulaire : 3 gr. 29

Cholestérine : 2 gr. 95.

La malade meurt le 24 avril.

En résumé : il s'agit d'un malade de 34 ans atteint depuis 1926 de néphrite hydropigène. Jusqu'au début de 1930 on ne constate pas d'azotémie, celle-ci fait son apparition en Février 1931. La créatininémie dosée à la période terminale semble s'être élevée proportionnellement à l'azotémie.

Observation N° 27.

Néphrite chronique avec oedème.

Monsieur Amy... 34 ans, mouleur, entre dans le service du Professeur Rathery le 24 novembre 1930. Il présente un syndrome d'anasarque apparu progressivement depuis août 1930. Le malade a d'abord observé de l'oedème malléolaire qui a progressivement augmenté, puis il est devenu asthénique, a eu quelques nausées, enfin un examen d'urine a montré une albuminurie de 14 grammes.

L'étude des antécédents apprend que le malade a contracté la syphilis à 22 ans et a été traité assez régulièrement semble-t-il. Il a d'ailleurs deux enfants bien portants.

L'examen le 25 novembre montre un anasarque avec ascite et hydrothorax bilatéral.

Il existe des râles sous-crépitaux à la base droite.

Le cœur et le foie paraissent normaux.

La tension artérielle est de 15-10. Pas de signes de spécificité nerveuse. Les urines contiennent 3 gr. d'albumine par 24 heures.

Dans le sang, la cholestérine est à 5 gr. 45, la sérine à 17,2, la globuline à 24,3. Le chlore plasmatique est de 3,44, le chlore globulaire de 2,28.

Déjà on trouve une légère rétention azotée avec une urée à 0,65.

Le malade est traité par l'extrait thyroïdien, à doses progressives et par le régime hypercarné. Il est amélioré mais d'une manière incomplète. Les oedèmes ne rétrocedent jamais complètement.

Nous examinons le malade pour la première fois le 18 février, les résultats sont les suivants :

Urée : 1,15

Créatinine : 18 milligrammes.

A cette date les oedèmes persistent mais il n'y a aucun signe clinique d'azotémie.

Le 24 mars, un nouvel examen donne les résultats suivants :

Urée : 1 gr. 75

Créatinine : 16 milligrammes.

Le malade succombe ce jour même à un érysipèle intercurrent.

En résumé : il s'agit d'un malade qui présentait une néphrite hydropigène avec syndrome humoral de néphrose lipoidique.

Chez ce malade l'azotémie était traduite uniquement par une augmentation du taux de l'urée. La créatininémie ne s'est pas élevée même à la période terminale.

Observations N° 28.

Néphrite subaigue avec oedème.

Monsieur Rig... âgé de 35 ans entre salle Saint-Thomas le 28 juillet 1931. Il présente à son entrée de très gros oedèmes qui se sont installés progressivement un mois auparavant. Dans les antécédents du malade on retrouve une syphilis ancienne non traitée (1919) et plus récemment (1930) plusieurs crises de coliques intestinales à prédominance droite suivies de crises de diarrhée profuse. La dernière de ces crises est survenue le 26 juillet.

A l'examen, l'oedème est très marqué aux membres inférieurs, il n'y a ni ascite, ni hydrothorax. Le cœur est normal, le foie est légèrement douloureux à la palpation, la rate est normale. La tension artérielle est de 13,5-7,5. Enfin il existe une albuminurie de 22 grammes. Le Wassermann est positif dans le sang.

Chez ce malade un examen de sang fait le 29 juillet donne les résultats suivants :

Urée : 1 gr. 25

Créatinine : 25 mgr.

Le malade est amélioré mais non guéri par l'extrait thyroïdien et le

régime hypercarné. Une tentative de traitement antisypilitique n'a pu être continuée le malade ayant quitté l'hôpital sur sa demande.

En résumé : il s'agit d'une néphrite hydropigène peut être d'origine syphilitique. L'azotémie est notable et la rétention porte à la fois sur l'urée et la créatinine.

Observation N° 29.

Néphrose lipoïdique.

Monsieur Gouv... 31 ans, peintre, entre dans le service du Professeur Rathery à la Pitié pour des oedèmes généralisés. Cet oedème a débuté en Mai 1931 d'abord localisé aux membres inférieurs ; il s'est généralisé en trois semaines environ. Il a persisté depuis malgré un régime déchloruré irrégulièrement suivi.

A son entrée dans le service le 12 novembre, le malade présente un oedème généralisé accompagné d'ascite et d'hydrothorax bilatéral.

Le coeur est normal, pas d'hépatomégalie, on ne trouve à l'examen aucun signe de lésion pulmonaire. La tension artérielle est de 15-11. Dans les urines on trouve le jour de l'entrée du malade dans le service une quantité d'albumine donnant une coagulation massive lors du chauffage. Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Sang : Urée : 0,56.

Créatinine : 20 milligrammes.

Chlore plasmatique : 3,81

Chlore globulaire : 1,79

Cholestérine : 2,82

Sérine : 10,05

Globuline : 26,95

Urines : Albumine : 22 gr. 50

Quelques globules rouges dans le culot.

Oedème : Urée : 0,53 — Créatinine : 17 mgr, 5

Ascite : Urée : 0,35 — Créatinine : 16 mgr, 5

Hydrothorax : Urée : 0,52 ; Créatinine : 16 mgr, 5.

Le 21 novembre le malade fait un érysipèle des membres.

L'administration d'extrait thyroïdien donne les 24, 25, 26 novembre une augmentation de la diurèse qui ne persiste pas par suite des progrès de l'infection.

Le 28 novembre un examen de sang donne les résultats suivants :

Créatinine : 16 milligrammes.

Le malade succombe le 30 novembre.

A l'autopsie : on trouve un oedème généralisé et des lésions cavitaires pulmonaires. Le frottis des reins montrent des corps biréfringents. Les examens sont en cours et seront publiés ultérieurement avec cette observation qui fera probablement l'objet d'un travail du Professeur Rathery.

En résumé : ce malade présente le syndrome humoral complet de la Néphrose d'Epstein et un examen

sommaire des reins a montré des corps biréfringents. Dans ce cas la créatininémie était à la limite supérieure de la normale ; l'azotémie uréique légèrement au-dessus de cette limite.

Discussion

Nos résultats personnels peuvent être groupés dans le tableau suivant :

Noms des malades	Urée	Créatinine	Evolution
GOD.			
13 février 1931	0,75	20 mgr.	
2 mars 1931	0,75	10 mgr.	
COCH.			
22 avril 1931	0,48	10 mgr.	
24 juin 1931	0,50	24 mgr.	
LEX.	2,02	62 mgr.	
ANS			
14 avril 1931	3,50	110 mgr.	Mort le 24 avril.
AMY.			
18 février 1931	1,15	18 mgr.	
24 mars 1931	1,75	16 mgr.	Mort le 24 mars (Erysipèle).
RIG.	1,25	25 mgr.	
GOUV. 12 nov. 1931	0,56	20 mgr.	Mort le 29 novembre (Erysipèle).

Ce tableau montre que l'on peut observer au cours des néphrites avec oedème tous les types d'azotémie (hyperazotémie totale, hyperazotémie uréique simple, hypercréatininémie isolée).

Ces rétentions azotées semblent apparaître d'une manière tardive et constituer une véritable complication. L'élévation progressive a ici le même pronostic que dans les néphrites azotémiques simples (Obs. Ans.) L'élévation du taux de la créatinine sinon de celui de l'urée semble faire défaut quand la mort est due à une infection intercurrente (Amy. Gouv.)

Nos observations trop peu nombreuses ne nous permettent pas de préciser les dates d'apparition respective de l'hyperazotémie uréique et de l'hypercréatininémie.

Parmi nos néphrites avec oedème figure un cas de *Néphrose lipôïdique*. Nous n'avons pas observé par contre de cas d'*Amylose rénale*. Rosenberg dans 3 cas a trouvé au cours de cette affection une créatininémie normale.

L'étude des Néphrites avec oedème nous a permis de préciser la répartition de la créatinine dans le sérum, le liquide d'oedème, l'ascite, l'hydrothorax. Cette répartition nous a paru sensiblement égale, constatation qui concorde avec celles de Turriès et de Boukovala.

LES URÉMIES DES URINAIRES

L'étude de la créatininémie au cours des Urémies des Urinaires est intéressante, car cette urémie constitue une variété assez spéciale en raison de l'infection qui l'accompagne souvent et du rôle de la stase urinaire dans sa pathogénie.

L'expérience prouve qu'il n'y a pas de différence entre les taux de créatininémie observés dans ces Urémies et les taux observés dans les néphrites azotémiques banales (Myers).

Par contre, le pronostic qui s'attache à ces cas est assez spécial car souvent la levée d'un obstacle peut faire rétrocéder une hypercréatininémie élevée. Deux

cas de Boukovaia méritent à ce sujet d'être rapportés.

	Urée	Créatinine
JOF... Adénome		
3 jours avant la taille	0,60	17 mgr.
2 jours avant la taille	0,60	17 mgr.
Après la taille	0,35	14 mgr.
BES... Adénome		
Avant la taille	1,40	55 mgr.
Après la taille	0,80	17 mgr. 5
Avant énucléation	0,40	12 mgr.
Le lendemain de l'énucléation	1,10	22 mgr.
Un mois après	0,40	18 mgr.

Ces deux cas montrent l'influence qu'a la levée de l'obstacle urinaire sur ces azotémies qu'elles soient totales ou dissociées.

L'évolution n'est d'ailleurs pas toujours aussi favorable. Nous-mêmes nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'infection urinaire chez un prostatique, mais son état grave interdisait toute intervention et la diurèse abondante indiquait une lésion rénale et non une simple gêne mécanique à l'écoulement de l'urine.

Observation N° 30.

Infection urinaire chez un prostatique.

Monsieur Roch.... 75 ans, entre Salle Saint Thomas le 11 août. C'est un prostatique qui est envoyé au Professeur Rathery en vue d'un examen rénal, le malade est pâle, abattu, la température oscille entre 37 et 40 °. Les urines sont purulentes, le taux de la diurèse oscille entre 1.500 et 2.000 gr.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Urines : Présence de pus.

Concentration en urée des urines de 24 h. : 10 gr.

Sang : Urée : 0,95

Créatinine : 32 mgr.

En résumé : chez ce malade prostatique on observait une azotémie avec forte hypercréatininémie secondaire et une infection urinaire.

Myers et Killian dans leur statistique rapportent 5 cas d'azotémie mortelle avec hypercréatininémie chez des prostatiques.

Des élévations de la créatininémie sont signalées également dans les Pyélonéphrites (Fonteyne, Ingelbrecht), dans certaines Tuberculoses rénales, dans la Lithiase rénale (Myers).

Dans tous ces cas la créatininémie n'a pas une signification différente de l'azotémie uréique. La dissociation azotée avec hyperazotémie uréique et créatininémie normale est là encore possible. Son pronostic est relativement favorable. Mais ici la signification pronostique des rétentions azotées est modifiée par le fait que parfois l'intervention peut faire régresser une forte azotémie avec créatininémie dépassant même 50 milligrammes. On ne peut baser exclusivement le pronostic sur le taux des rétentions azotées uréiques ou créatiniques.

DISCUSSION GÉNÉRALE.

Cette étude des néphrites nous a montré que la créatininémie peut s'élever toutes les fois que s'élève l'urée. Cette élévation s'observe aussi bien au cours des néphrites avec oedèmes que des néphrites sans oedèmes et aussi bien dans les cas à évolution aiguë que dans les cas à évolution chronique.

La comparaison des renseignements fournis par les

dosages simultanés d'urée et de créatinine aboutit aux conclusions suivantes :

Au point de vue du diagnostic, le taux de la créatininémie ne présente pas plus de rapports avec la symptomatologie que n'en présente l'urée elle-même. On peut voir un malade tolérer apparemment 145 milligrammes de créatinine (Obs. Mos) tandis que tel autre succombe avec 35 milligrammes (Obs. Lap. et Med). Certes l'hypercréatininémie coïncide d'ordinaire avec des symptômes de la série azotémique (céphalée, rétinite, vomissements), mais cela n'est pas constant et en tout cas comme le font remarquer Myers et Killian il n'y a aucun rapport entre l'intensité de ces symptômes et le taux de la créatininémie.

Ces constatations sont d'accord avec les constatations expérimentales qui tendent à prouver que la créatinine n'est pas toxique.

Au point de vue du pronostic, deux cas sont à envisager : le cas des néphrites aiguës, le cas des néphrites chroniques.

Dans *LES NÉPHRITES AIGUES* et dans certaines *URÉMIES DES URINAIRES*, la signification pronostique de la créatininémie, est strictement subordonnée à l'évolution des lésions et une créatininémie même élevée peut régresser.

Dans les *NÉPHRITES CHRONIQUES*, nous distinguerons essentiellement deux cas, celui des *azotémies dissociées*, celui des *azotémies totales*.

En cas d'*azotémie dissociée*, c'est-à-dire en cas d'azo-

témie uréique élevée coïncidant avec une créatininémie normale, le pronostic est favorable. L'élévation du taux de l'urée régresse fréquemment en pareil cas, spontanément ou sous l'influence du régime.

Nous considérons donc comme extrêmement intéressant de doser la créatinine chez les petits azotémiques. C'est son taux et non celui de l'urée qui règle le pronostic immédiat en pareil cas.

En cas d'azotémie globale le taux de la créatininémie a beaucoup moins d'importance. Certes, on doit reconnaître avec Myers que toute créatininémie qui dépasse 50 milligrammes indique un pronostic fatal, mais le taux de l'urée sanguine l'indique en général aussi à ce stade. Ces résultats n'ont, d'ailleurs, de valeur, dans l'un et l'autre cas, qu'autant que des chiffres élevés sont trouvés à des dosages répétés. Nous n'avons pas observé personnellement de cas où l'urée relativement basse contrasta avec une créatininémie élevée. En pareil cas Myers, Jeanbrau, Annes Dias sont d'accord pour considérer qu'il faut baser le pronostic sur le taux de la créatininémie et non sur celui de l'urée.

Annes Dias signale encore que lorsque la créatininémie s'élève tandis que baisse la calcémie, on peut prévoir l'apparition de convulsions. C'est là une assertion que son auteur base sur de très belles études cliniques et vers la vérification de laquelle nos recherches n'ont pas été orientées.

CONCLUSION

En résumé, nous estimons que l'ensemble des travaux actuels et nos recherches personnelles permettent de conclure que le dosage de la créatinine dans le sang doit compléter les renseignements pronostiques fournis pour le dosage de l'urée sanguine et que les renseignements qu'il est susceptible de donner sont particulièrement intéressants au cours des azotémies initiales des néphrites chroniques. A ce stade c'est le taux de la créatinine plus que celui de l'urée qui règle le pronostic immédiat.

CHAPITRE III

LA CRÉATININÉMIE DANS LES MALADIES DU FOIE

L'étude de la créatininémie dans les maladies du foie présente un intérêt pathogénique puisque, comme nous l'avons vu, le rôle du foie est invoqué dans la transformation de la créatine en créatinine.

Mlle Whal a observé, en effet, une diminution du taux de la créatinine préformée dans l'urine des hépatiques. Il semblerait donc possible que la créatininémie soit aussi diminuée lorsque le foie est lésé. Nos recherches cliniques ne sont pas en faveur de cette thèse.

Nous disposons pour étudier la créatinine dans les maladies du foie de documents publiés par Turriès, Boukovala, Fonteyne et Ingelbrecht, Gavril Vior et Ramneantz. Nous mêmes nous apportons 15 observations nouvelles.

Nous envisagerons successivement les observations d'ictères, d'hépatonéphrites aiguës et chroniques, de cirrhoses avec ictère, et enfin de cancer du foie.

I. — *Les ictères.*

Nos observations personnelles portent sur 4 cas que nous résumerons tout d'abord.

Observations.

Observation N° 31.

Ictère par propagation de cancer gastrique.

M. Gas.... 65 ans, officier plongeur entre le 17 mars 1931 Salle Saint-Thomas n° 12 bis. Il se plaint d'anorexie, de pesanteurs gastriques. Il a considérablement maigri en quelques mois. Meloena. Tumeur épigastrique. La radiologie confirme l'existence d'un cancer du pylore pour lequel une intervention chirurgicale est demandée. Un premier dosage de l'urée et de la créatinine dans le sang est pratiqué le 19 mars 1931. Il donne les résultats suivants : Urée 0 gr. 30, Créatinine 11 milligr.

Le 17 avril le malade est laparotomisé par M. Banzet. Il revient dans le service du Professeur Rathery le 17 mai 1931 et présente à cette date un ictère avec décoloration des matières, cholurie vraie et cholalurie. Cet ictère persiste sans changement, l'amaigrissement s'accroît jusqu'au 2 juin. Ce nouvel examen donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr.45, Créatinine : 9 milligr.

En résumé : Ce malade présente lors d'un premier examen une créatininémie de 11 mgr. et une urée de 0 gr. 30. Lors d'un second examen la créatininémie est de 9 mgr. et l'urée de 0 gr. 45. Cet abaissement coïncide avec l'apparition de l'ictère, mais il n'excède pas les variations physiologiques.

Observation N° 32.

Ictère par rétention chez un granulique.

M. Dub... entre Salle Saint-Anne le 2 mars 1931, pour un syndrome ictérique, accompagné de cachexie, somnolence, mais sans hémorragies.

L'autopsie montra que ce syndrome était lié à une granulie généralisée. L'ictère étant sous la dépendance d'une compression des voies biliaires par des ganglions caséux.

Le dosage est fait le 2 mars veille de la mort.

Urée sanguine : 0 gr. 38.

Créatinine : 19 milligr.

En résumé, il s'agissait d'un ictère par rétention chez un granulique. L'azotémie et la créatininémie étaient toutes deux normales.

Observation N° 33.

Ictère catarrhal.

Mme Cast... diabétique hospitalisée depuis plusieurs mois dans le service du Professeur Rathery fait à la fin du mois d'août un ictère catarrhal. Cet ictère débute progressivement vers le 20 août, il ne s'accompagne ni de fièvre, ni de douleurs gastriques. Les urines contiennent des pigments et des sels biliaires, mais pas d'albumine, pas de cylindres. Les matières sont décolorées, un dosage d'urée et de créatinine est fait dans le sang le 28 août. Il donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 30

Créatinine : 12 mgr.

Les jours suivants l'ictère s'atténue très progressivement — Un léger subictère des conjonctives persiste encore le 25 septembre.

En résumé. — Il s'agit d'un ictère catarrhal banal survenant chez un diabétique. L'azotémie uréique et la créatininémie étaient normales.

Observation N° 34

Ictère infectieux.

M. Delal... âgé de 34 ans présente un ictère d'intensité moyenne accompagné d'une atteinte sérieuse de l'état général.

Le début a été brusque : le 22 avril au soir le sujet a été pris tout à coup de frisson, de courbature lombaire et il doit s'aliter.

Le 23 avril la température est élevée, le malade se plaint d'arthralgies et de myalgies. Il a de la céphalée, du délire. Le soir survient une épistaxis abondante.

Les 24 - 25 - 26 Avril. L'état est stationnaire et l'ictère n'a pas encore fait son apparition.

Le 27 avril. L'ictère débute et fonce progressivement jusqu'à atteindre l'intensité actuelle.

Il n'y a jamais eu d'herpès.

A l'examen du 28 avril :

Le malade présente un ictère généralisé. Les urines sont d'aspect bière brune. Le Hay et le Gmelin sont positifs. La diurèse est abaissée à 500 cc. La température est à 38 °. Légère raideur de la nuque, pas de Kernig. Les réflexes sont normaux. Les pupilles réagissent normalement.

Léger syndrome hémorragique traduit par une épistaxis et quelques pétéchies sur les flancs. T.S. 7 minutes. Le cœur est normal.

Aux poumons l'on trouve une respiration diminuée aux deux bases avec submatité et râles crépitants à la base gauche.

Antécédents :

Paludisme en 1920 — silencieux depuis 1924.

Chancre induré suivi de roséole en 1921, soigné pendant deux mois.

Examens pratiqués le 27 mai.

Sang : Urée 1 gr. 30.

Créatinine : 19 mgr.

Indican : 0.

Urines : Pas d'albumine.
Pas de cylindres,
Urée : 26 gr. par litre.

Le malade sort le 30 mai sur sa demande.

En résumé. — Dans ce cas d'ictère infectieux nous avons observé une dissociation dans l'azotémie avec augmentation notable de l'urée et taux normal de la créatinine. L'examen ne montrait pas de signes de lésion rénale. Malheureusement l'épreuve de la phénol-sulfone phtaléine et la recherche de la constante d'Am-bard ne pouvaient pas être réalisées chez ce malade en raison du taux de l'urée sanguine et de la présence d'ictère.

Discussion.

Si nous réunissons à nos observations celles des auteurs qui nous ont précédé, nous obtenons un total de 11 cas dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

	Urée	Créatinine	
	—	—	
1 ^{er} cas de Turriès	—	21 mgr.	Ictère Lithiasique
2 ^e cas de Turriès	—	22	Ictère par cancer du pancréas.
1 ^{er} cas de Fonteyne et Ingel- brecht	0,23	15	
2 ^e cas de Fonteyne et Ingel- brecht	0,66	23	
1 ^{er} cas de Boukovala	0,30	15	Ictère par rétention
2 ^e cas de Boukovala	0,35	26	Ictère
3 ^e cas de Boukovala	0,30	15	Ictère
Obs. CAS (Personnelle)	0,45	9	Ictère par rétention
Obs. DUB. (personnelle)	0,38	19	Ictère par rétention
Obs. CAST. (personnelle)	0,30	12	Ictère catarrhal
Obs. DEL. (personnelle)	1,30	19	Ictère infectieux.

Dans l'interprétation de ces cas il faut tenir compte du fait que Turriès et Fonteyne-Ingelbrecht utilisent

une méthode avec laquelle la créatininémie normale est de 25 mgr. Boukovala et nous-mêmes utilisons une méthode avec laquelle toute créatininémie dépassant 20 mgr. est pathologique. Cette réserve faite ces cas se décomposent ainsi.

La créatinine est au-dessus de la normale dans un cas sur 11 (3^e cas de Boukovala).

L'urée est au-dessus de la normale dans 2 cas sur 11 (2^e cas F. I. et Obs. Del.).

La comparaison entre les taux de l'urée et de la créatinine est possible dans 9 cas. Elle montre que dans un cas il y a hypercréatininémie avec azotémie normale, et que dans deux autres cas il y a créatininémie normale avec hyperazotémie uréique.

2^o *Les Hépatonéphrites.*

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas d'ictère grave dont les observations sont les suivantes.

Observation N^o 35.

Spirochétose Ictérique. (1)

Monsieur Chev.... 66 ans entre le 20 août dans le service du Docteur Pasteur Valléry-Radot où il est examiné par le Docteur Bariéty et par notre ami Albeaux-Fernet.

Le 16 août, M. Chev... a ressenti un frisson intense, une impression de malaise général, puis des vomissements bilieux et de la diarrhée apparaissent — enfin survient l'ictère qui motive l'entrée du malade à l'hôpital.

L'étude des antécédents nous apprend que le sujet est éthylique et syphilitique.

A l'examen on trouve un ictère foncé de teinte safran. Le foie est gros

1. Bien que cette observation doive faire ultérieurement l'objet d'une communication de la part de M.M. Bariéty et Albeaux-Fernet, ces deux auteurs ont bien voulu nous permettre de faire figurer ce résumé dans notre thèse, ce dont nous les remercions vivement.

les selles sont colorées. Les urines contiennent des pigments biliaires et des corps cétoniques. Dans le culot urinaire on trouve des hématies et des cylindres épithéliaux et granulo-graisseux.

Les examens du sang donnent les résultats suivants :

Le 24 août : Urée : 4 gr. 10

Le 28 août : Urée : 4 gr. 05.

Le 29 août : Urée : 4 gr. 35.

Créatinine : 60 mgr.

Le 20 août : Urée : 4 gr. 65.

Créatinine : 60 mgr.

Le 1^{er} septembre : Urée 2,90.

Le 4 septembre : Urée 3,75.

Le malade succombe le 5 septembre.

Le sérodiagnostic pour le spirochète est positif le 2 septembre, (Docteur Petit).

En résumé. — Il s'agit d'une spirochétose ictérigène typique à évolution mortelle, l'urée et la créatinine ont été également élevées.

Observation N° 36.

Ictère grave.

Madame Huiq... âgée de 32 ans, entre dans le service le 12 mai au soir, présentant une grave atteinte de l'état général : très gros amaigrissement, faciès pâle, avec quelques varicosités, sueurs froides sur le visage, yeux excavés, dyspnée avec polypnée, la température est au-dessus de 39 °. La malade est dans un semi coma qui rend tout interrogatoire impossible. Le pouls est rapide et petit. A l'examen :

Le foie est imperceptible, indolore.

La rate est percutable sur 2 travers de doigt.

Abdomen ballonné,

Coeur rapide un peu sourd.

Tension artérielle à 12-7, 5.

Réflexes tendineux peu accentués. Incontinence de sphincters.

Mais surtout 3 faits dominant :

— un ictère jaune sale, généralisé, des téguments.

— quelques hémorragies (gingivorragies, ecchymoses).

— à la base pulmonaire droite quelques râles humides.

Le 13 mai.

Même état, la malade est de plus en plus prostrée et dyspnéique, par moments un peu agitée.

Le 14 mai

Etat extrêmement grave.

Les urines contiennent de l'urobiline, pas de pigments, vrais, pas d'albumine. Dans le culot de centrifugation on trouve des leucocytes, des hématies, de nombreuses cellules épithéliales.

L'urée sanguine est à 1 gr. 82.

La créatinine à 35 mgr.

La malade succombe le soir même.

A l'autopsie : les lésions suivantes sont trouvées :

Foie — Grosses lésions de type toxique, brutales, dislocation des travées cellulaires, cellules volumineuses, à plusieurs noyaux, de forme variable, nombreuses vacuoles graisseuses.

En un point énorme cavité d'abcès, suppuré, contenant un magma de polynucléaires et de cellules pigmentaires — pas de présomption étiologiques — la périphérie de cet abcès est nette, sans sclérose, sans envahissement d'éosinophiles; au pourtour quelques micro-abcès ont les mêmes caractères.

Rein. — Quelques îlots de sclérose péri-glomérulaire, un ou deux glomérules en pain à cacheter. Tubes tuméfiés, quelques cylindres hyalins. Dans l'ensemble lésions de sclérose parcellaire peu intense.

En résumé, il s'agit d'un cas d'ictère avec rétention azotée portant sur l'urée et la créatinine. L'autopsie a montré de grosses lésions hépatorénales.

Observations N° 37.

Hépatonéphrite syphilitique scléreuse.

Monsieur Tr... 47 ans menuisier entre Salle Saint-Thomas le 21 avril 1931. Il se plaint depuis 2 mois de crise de dyspnée paroxystique nocturne survenant plusieurs fois par semaine. A l'examen, c'est un malade pâle, non dyspnéique dans l'intervalle des accès, la température oscille autour de 38.

Au coeur l'on trouve des bruits rapides, assourdis mais pas de galop. A la base un double souffle d'aortite. Les poumons paraissent normaux. Le foie est gros, la limite supérieure est au 6^e espace, le bord inférieur déborde d'un travers de main les fausses côtes, le bord inférieur est dur, tranchant avec incisure nette sur le lobe gauche, la rate est normale, pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Le réflexe achilléen gauche est très faible, il n'y a pas de signe d'Argyll-Robertson. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive dans le sang.

Chez ce malade les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Urines : albumine 15 centig., urobiline de quantité notable.

Pas de sels, pas de pigments biliaires (1^{er} mai 1931)

Dans le sang :

Urée : 0 gr. 60. Créatinine : 25 mgr.

Le malade succombe le 4 mai 1931 à une crise d'œdème aigu.

L'autopsie montre une aortite, un foie ficelé, les reins sont petits et scléreux.

En résumé il s'agit d'un sujet présentant une hépato-

néphrite et une aortite syphilitique. La rétention azotée légère a porté à la fois sur la créatinine et l'urée.

Discussion.

A nos deux cas nous pouvons ajouter les 2 observations de Turriès.

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau suivant :

	Uree	Créatinine	
1 ^{re} Observation de Turriès	2,40	45 mgr.	Ictère chloroformique mortel.
2 ^e Observation de Turriès	5	110	
Obs. HUIQ (personnelle)	1, 82	35	
Obs. CHEV.			
le 29 août 1931	4,35	60	
le 30 août 1931	4,65	60	
Obs. TR.	0,60	25	

En résumé. Il semble dans tous ces cas d'hépatonéphrite exister une augmentation simultanée du taux de l'urée et de la créatinine, comme dans les néphrites banales.

3^o Cirrhoses avec ictère.

Nous apportons 4 cas de cirrhose avec ictère.

Observation N^o 38.

Cirrhose hypertrophique.

Mme Cour... entre le 8 mai 1931, Salle Saint-Anne présentant une cirrhose hypertrophique du foie qui évolue depuis plus de deux ans.

A son entrée, la malade est dyspnéique, subictérique. Elle a de gros oedèmes qui remontent jusqu'à la ceinture. Ascite, circulation collatérale. Foie perceptible à l'ombilic. Rate palpable, congestion des bases pulmonaires. Coeur normal, Tension artérielle 19-10.

L'examen des urines ne montre pas d'albumine.

Dans le sang l'urée est à 0 gr.30, la créatinine à 14 mgr.

La malade séjourne deux mois dans le service. son état s'aggrave progressivement.

Un nouveau dosage fait le 27 juin donne les résultats suivants :

Urée : 0,45.

Créatinine : 18 mgr.

La malade succombe le même jour.

Il s'agit, en somme, d'une hépatite scléreuse avec ictère d'origine éthylique. Il n'y a pas eu de rétention azotée. La créatininémie est normale.

Observation N° 39.

Cirrhose Ethylique hypertrophique avec ictère.

M. Treur... 37 ans, serrurier entre le 20 août 1931, Salle Saint-Thomas. (Agités), lit N° 1 pour une crise de délire alcoolique aigu. C'est un sujet intoxiqué principalement par l'absinthe. Dès son entrée, le sujet est ictérique mais un examen complet ne peut être pratiqué que le 26 août après la fin de la crise de délire.

A cette date, le sujet présente un ictère franc, avec bilirubinurie et selles décolorées.

Le foie gros et dur déborde de 4 travers de doigt les fausses côtes. La rate est palpable. Légère circulation collatérale, pas d'ascite.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni cylindres.

Le coeur et les poumons paraissent normaux.

Un examen de sang fait le 1^{er} septembre, alors que l'ictère persiste encore donne les résultats suivant :

Urée : 0gr. 40.

Créatinine : 12 mgr.

Observation N° 40.

Cirrhose syphilitique hypertrophique avec Ictère.

M. Lhom... 61 ans, garçon de restaurant, entre dans le service du Professeur Rathery le 13 août 1931. C'est un sujet éthylique et syphilitique qui depuis le début de juillet a présenté des troubles digestifs et du subictère. Au mois d'août l'ascite est apparue.

A son entrée le malade présente de l'ascite de moyenne importance, une circulation collatérale marquée, un gros foie, une grosse rate. L'ictère est net. Les urines contiennent de la bilirubine mais pas de sels biliaires. Au coeur on trouve un double souffle aortique. Le Wassermann est positif. Il n'y a dans les urines ni albumine, ni cylindres.

L'examen du sang pratiqué le 1^{er} septembre 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 0. gr. 60.

Créatinine : 11 mgr.

En résumé. Cirrhose chez un spécifique avec légère

élévation du taux de l'urée mais taux normal de la créatinine.

Observation N°41.

Cirrhose avec ictère.

M. Jacques Clem.... âgé de 51 ans, représentant de commerce entre le 16 févr. 1931 Salle Saint-Thomas. Le 2 février il a éprouvé de la courbature, des frissonnements, de la douleur épigastrique, la température s'est élevée à 38° 6, 48 heures après l'ictère est apparu. C'est un ictère franc avec cholurie vraie et décoloration des matières. C'est la quatrième fois que le malade présente des symptômes analogues. Les crises précédentes survenues en 1914 - 1922 - 1924 se sont terminées par la guérison. Mais depuis la dernière le malade sait qu'il a un gros foie.

A l'examen on se trouve en présence d'un malade obèse, la température est à 39°, le pouls rapide, il existe un certain degré de somnolence. Le foie est très gros (ombilic) dur et tranchant. Rate percutable. Pas d'ascite, pas d'oedèmes, légère circulation collatérale. Le coeur est normal. L'examen pulmonaire montre à la base gauche une zone d'hépatisation avec souffle tubaire et râles crépitants. Les examens de laboratoires donnent les résultats suivants (18 février).

Urines : Pas d'albumine, pas de cylindres.

Sang : Urée 0 gr. 85, créatinine : 17 mgr. 5.

Le 20 février : l'état est amélioré. La température est au-dessous de 38 °, la diurèse augmente.

Urine : Pas d'albumine, pas de cylindres.

Sang : Urée 1 gr. Créatinine : 12 mgr.

Réserve alcaline : 52 vol. 8.

Le 26 février 1931 l'amélioration persiste — le foyer pulmonaire a rétrocedé. La diurèse dépasse 3 litres. L'ictère est à peine apparent.

Dans le sang : Urée : 0 gr. 41.

Créatinine : 12 mgr.

Le 9 mars 1931 — Brusquement apparaît un gros oedème. La tension artérielle est de 15-7. Le coeur demeure normal. Diurèse : 2000, pas d'albuminurie.

L'état demeure stationnaire du 9 au 20 mars 1931.

Le 11 mars un examen de sang donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 38

Créatinine : 14 mgr.

Le 20 mars le malade dont l'état est stationnaire fait brutalement un frisson et la température monte à 42°. Une hémoculture donne un streptocoque hémolytique. Un foyer pulmonaire est trouvé à la même place que le foyer primitif. Diurèse 300 cc. Le lendemain une lymphangite des membres inférieurs apparaît. Le malade succombe dans la soirée.

Sang : Urée : 0,55.

Créatinine : 19 mgr.

L'autopsie a montré un foie scléreux avec au centre un petit kyste hydatique. Reins paraissant normaux.

L'examen hystologique du foie et des reins donne les résultats suivants :

Rein. — A peu près intact, légère prolifération cellulaire du glomérule, mais ni sclérose ni altérations tubulaires.

Foie. — Cirrhose annulaire typique avec sclérose dense, nombreux néocanalicules biliaires, îlots lymphocytaires dans les travées conjonctives. Les cellules hépatiques sont très altérées, infiltration pigmentaire et grasseuse en de nombreux points, nombreuses cellules à plusieurs noyaux, dissociation des travées cellulaires.

En résumé. Il s'agit d'un malade atteint d'hépatite scléreuse et chez qui on a observé une évolution avec plusieurs épisodes successifs.

Tout d'abord un ictère durant lequel l'urée atteint un gramme tandis que la créatinine ne dépasse pas 17 mgr. Une phase d'amélioration vient ensuite avec urée et créatinine normale.

Enfin le malade succombe à une streptococcie. Un point particulièrement intéressant est que l'autopsie a montré un rein normal. C'est donc à la lésion hépatique qu'il faudrait attribuer l'élévation du taux de l'urée sans élévation du taux de la créatinine qui a coïncidé avec l'ictère.

Discussion.

En résumé l'ensemble des résultats obtenus dans ces 4 cas est le suivant :

	Urée	Créatinine
	—	—
COUR.	0.45	18 mgr.
TREUR.	0.40	12
LHOM.	0.60	11
CLEM. :		
18 février	0.85	17.5
20 février	1.00	12
26 février	0.41	12
11 mars	0.38	14
20 mars	0.55	19

En résumé, dans ces quatre observations, nous trouvons une créatininémie constamment normale. L'urée est par contre élevée dans 4 dosages sur 8. L'observation Jacques Clém. est particulièrement intéressante car aucune lésion rénale n'a pu être mise en évidence ni durant la vie ni à l'examen nécropsique.

4° *Les cirrhoses sans ictère.*

Nos observations personnelles sont au nombre de 4.

Observation N° 42.

Cirrhose du foie.

M. Deg... entre salle Saint-Thomas le 25 février 1931. Il présente un syndrome ascitique dont l'apparition remonte à 4 mois auparavant.

Dans les antécédents : crise de rhumatisme à l'âge de 25 ans.

Examen clinique.

Abdomen volumineux.

Ascite libre. Pigmentation abdominale.

Foie débordant de 3 travers de doigt le rebord costal.

Rate modérément hypertrophiée.

Signes d'éthylisme.

Coeur : souffle systolique de la pointe.

Douleurs articulaires du pied apparues durant le séjour à l'hôpital.

Il n'y a pas d'albuminurie.

Le 26 février 1931.

Examen du sang montre :

Urée : 0 gr. 40.

Créatinine 11 milligrammes.

Dans les mois qui ont suivi l'entrée l'ascite a augmenté. Elle a été sensiblement diminuée par une cure d'extrait hépatique. Une récidive a été traitée par la paracentèse. Une 2^e récidive a cédé au traitement tonicardiaque. Il semble s'agir d'une cirrhose de pathogénie mixte cardioalcoolique.

Nouvel examen de sang le 2 juin :

Urée : 0 gr. 25.

Créatinine : 12 mgr.

Le 1^{er} octobre l'état est stationnaire, la maladie continue son évolution.

Observation N° 43

Cirrhose de Laennec.

M. Peyr.... âgé de 58 ans. présente une cirrhose de Laennec

typique avec atrophie du foie, et signes d'éthylisme. Pas de symptômes rénaux : ni albumine, ni cylindres.

Le 12 février 1931, un examen de sang donne les résultats suivants :

Urée sanguine : 0 gr.45.

Créatinine : 9 mgr. 5.

Le malade a succombé le 8 mars 1931 après plusieurs ponctions ayant entraîné une infection péritonéale.

En somme, dans cette cirrhose de Laënnec, le taux de la créatinine a été anormalement bas.

Observation N° 44.

Cirrhose de Laënnec.

M. Marc... Gaspard avoue une intoxication éthylique chronique dont la cirrhose actuelle est l'aboutissant. Celle-ci est devenue gênante le 10 janvier 1930 environ par suite d'une augmentation brusque du volume de l'abdomen.

Le 20 janvier l'examen montre un syndrome typique de cirrhose de Laënnec, avec léger ictère et oedème des membres inférieurs. Il n'existe aucun signe de spécificité.

Examen de Laboratoire, le 5 février 1931.

Urée sanguine : 0 gr.42.

Créatinine : 11 milligrammes.

Aucun autre examen n'est pratiqué.

Observation N° 45.

Cirrhose de Laënnec.

M. Meun... est syphilitique et éthylique. Il présente depuis plusieurs mois une cirrhose sans ascite. Celle-ci n'est apparue en effet que les derniers jours de janvier. Le malade entre Salle Saint-Thomas le 4 février 1931. Ce jour-là l'examen montre les symptômes suivants :

Volumineuse ascite avec hépatomégalie, splénomégalie et circulation collatérale. Les membres inférieurs sont oedématiés. Eruption pétéchiale très développée sur les deux jambes.

Pas d'albuminurie.

Le Hecht et le Wassermann sont positifs dans le sang.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants :

Le 12 février :

Urée : 0 gr. 40.

Créatinine : 12 milligrammes.

Le malade succombe à une hématomélie le 20 février 1931.

Discussion.

A nos 4 observations nous joignons 9 observations retrouvées dans la littérature médicale.

L'ensemble des résultats est le suivant :

	Urée	Créatinine
Observations de Turriès		
Obs. 2	0,40	16 mgr.
Obs. 3	—	18
Obs. 4	0,50	21
Obs. 5	0,38	19
Obs. 6	0,30	22
Obs. 7	0,40	60
mort en 8 jours		
Obs. 1	0,90	35
mort en 8 jours		
Observations de Fonteyne et Ingelbrecht		
Cirrhose hypertrophique	0,37	20,6
Cirrhose de Laënnec	1,42	19,0
Observations personnelles		
DEG. 26 février 1931	0,40	11
2 juin 1931	0,25	12
PEYR.	0,45	9,5
MARC.	0,42	11
MEUN.	0,40	12

En tenant compte des différences de dosage, nous obtenons les résultats suivants : Dans 3 cas il y a modification de l'équilibre azoté.

Cette modification porte dans un cas sur l'urée et la créatinine qui sont toutes deux élevées (Turriès Obs. 1). Dans un cas, la créatinine est seule élevée (Turriès, Obs. 7), ce cas concerne une cirrhose arrivée à la période terminale. Dans un dernier cas la créatinine est normale et l'urée élevée (Fonteyne, Ingelbrecht Obs. 2). Les auteurs pensent dans ce dernier cas qu'il y avait une néphrite associée dont ils ne précisent pas les caractères.

5° Cancer du foie.

Nous ne disposons d'aucune observation personnelle de cancer du foie, mais nous retrouvons 3 cas dans la

littérature. Les résultats obtenus dans ces cas ont été les suivants :

	Urée	Créatinine
	—	—
Boukovaia		
Observation n° 1	0,30	15 mgr.
Observation n° 2	0,20	15 —
Fonteyne Ingelbrecht		
Observation n° 1	0,36	32,5 —
Observation n° 2	1,25	30 —
Turriès		
Au début du mois	0,30	17 —
Un mois plus tard	0,34	55 —

Discussion.

L'azotémie est ici normale dans 3 des 6 dosages apportés. Elle est élevée dans les 3 autres dosages et cette élévation porte une fois sur la créatinine et l'urée, deux fois sur la créatinine seule.

Les cas de Fonteyne et Ingelbrecht sont difficiles à interpréter en l'absence de renseignements cliniques. Celui de Turriès est beaucoup plus instructif. Au moment où la créatininémie s'est élevée, l'auteur note en effet que l'état du malade était extrêmement grave, ce sujet présentait de l'urobilinurie et de l'acétonurie et la mort devait survenir quelques jours après.

VUE D'ENSEMBLE SUR LA CRÉATININÉMIE DANS LES MALADIES DE FOIE

Un fait est remarquablement frappant lorsqu'on regroupe les différents résultats obtenus. C'est la dissociation fréquente du taux de l'urée et de celui de la créatinine. Il y a tantôt élévation isolée du taux de la première, tantôt élévation isolée du taux de la seconde. Cette dissociation est ici proportionnellement beaucoup plus fréquente que dans les néphrites.

Le taux de la créatininémie est élevé isolément ou en même temps que celui de l'urée dans 11 cas dont 3 cas personnels, sur un total de 38 malades examinés.

Dans 5 cas sur 11 il s'agit d'ictères graves et la lésion rénale ne fait pas de doute, elle est cliniquement sûre dans les cas de Turriès ; elle est prouvée par l'examen anatomique ou clinique dans nos 3 cas personnels. Les 6 autres cas se décomposent ainsi : Un cas d'ictère (de Boukovala) avec élévation du taux de la créatininémie, mais sans élévation de celui de l'urée. Deux cas de cirrhose (de Turriès) avec une fois urée élevée et une autre fois urée normale. Trois cas de cancer du foie dont un avec urée et créatinine élevée et les deux autres avec hypercréatininémie sans élévation du taux de l'urée (Fonteyne, Ingelbrecht, Turriès).

Nous manquons de tout renseignement clinique sur les cas de Boukovala et de Fonteyne et Ingelbrecht. Dans les observations de Turriès nous soulignerons le

fait que ces examens ont été faits à des périodes tardives de l'affection et que c'est seulement à cette période que la créatininémie s'est montrée élevée. Il est donc possible qu'un trouble rénal intervienne. trouble rénal qui est fréquent à la période terminale de toutes les affections chroniques.

Donc dans tous les cas d'affections hépatiques avec hypercréatininémie sur lesquels nous possédons des renseignements cliniques, un trouble rénal est ou prouvé ou vraisemblable.

Le taux de l'urée sanguine est élevé dans 11 cas. Dans 7 cas son élévation coïncide avec celle de la créatinine. Les 5 autres cas se décomposent ainsi : 2 cas d'ictères dont 1 personnel et 1 de Fonteyne-Ingelbrecht, 2 cas de cirrhose avec ictère (tous deux personnels) et un cas de cirrhose sans ictère de Fonteyne-Ingelbrecht. Sur les deux cas de Fonteyne-Ingelbrecht nous manquons de renseignements cliniques.

Dans nos trois cas, aucune lésion rénale n'était cliniquement décelable, il n'y avait ni albuminurie ni cylindrurie, et dans l'un d'entre eux, l'examen anatomique n'a pas montré de lésions rénales (Obs. J. Clem.). Nous sommes ainsi conduit à nous demander si l'azotémie par hyperuréogénèse hépatique en dehors de toute lésion rénale n'est pas caractérisée par une élévation isolée du taux de l'urée sans élévation du taux de la créatininémie. Nos observations sont encore trop peu nombreuses pour conclure et il est en outre particulièrement difficile chez des ictériques présentant des rétentions azotées de faire la preuve de l'intégrité du rein. Chez de tels

malades en effet l'épreuve de la phénolsulfonephthaléine n'est pas utilisable par suite de la coloration des urines et le taux élevé de l'urée sanguine interdit tout calcul de la constante d'Ambard. C'est l'examen anatomique des reins qui est le test le moins infidèle encore que l'interprétation des lésions histologiques fines soit souvent délicate en raison du retard apporté aux autopsies. Nous proposons donc seulement à titre d'hypothèse cette existence d'une azotémie dissociée d'origine hépatique. La multiplication des observations pourra seule affirmer sa réalité.

CHAPITRE IV

LA CRÉATININÉMIE CHEZ LES ASYSTOLIQUES.

Turriès est le premier à notre connaissance qui ait attiré l'attention sur l'importance de la créatininémie dans le pronostic des asystolies. Pour cet auteur une créatininémie normale, même avec hyperazotémie uréique modérée, est en faveur d'un trouble cardiaque, une créatininémie élevée est en faveur d'un trouble rénal primitif. Cette assertion confirme dans le cas particulier ce que disent Folin et Myers de l'origine exclusivement rénale des rétentions de créatinine. Turriès apporte dans sa thèse l'étude de 8 cas d'asystolie. Dans 4 de ces cas il a dosé la créatinine et l'urée, dans les quatre autres la créatinine seule.

Dans 3 cas l'auteur a observé une dissociation entre la rétention uréique et la rétention de créatinine. Ces cas sont les suivants :

1° Asystolie par myocardite scléreuse ; morte 8 jours après les dosages.

Urée 0,60. — Créatinine 21 mgr.

2° Asystolie par myocardite scléreuse ; évolution non précisée.

Urée 0,70. — Créatinine 21 mgr.

3° Asystolie avec albuminurie ; évolution non précisée.

Urée, 0,66. — Créatinine 25 mgr.

Dans le quatrième cas la créatinine est anormalement élevée mais l'urée est normale.

4° Asystolie d'origine aortique ; état stationnaire.

Urée 0,42. — Créatinine : 28 mgr.

Nous rappellerons que Turriés dose la créatinine sur le sang total laqué et que par conséquent les taux de créatinine publiés par cet auteur doivent être considérés comme normaux lorsque leur valeur ne dépasse 25 milligrammes.

Gavrila, Vior et Ramneantzu ont après Turries apporté des documents nouveaux sur la question. Ces auteurs ont étudié 15 malades dont ils ne résument malheureusement pas les observations. Sur ces 15 malades, les auteurs disent avoir observé 3 cas où la créatinine était au-dessus de la normale. Dans tous les autres cas la créatinine demeurait dans les limites de celle-ci.

L'ensemble de ces travaux permet de conclure que :

1° La créatinine est rarement élevée dans les asystolies ; 2° l'élévation de l'urée et celle de la créatinine peuvent être dissociées. L'étude des observations publiées ne permet pas à notre avis, de savoir quelle est la valeur pronostique des rétentions azotées totales ou dissociées dans l'asystolie.

Nous-mêmes avons essayé de préciser ces notions et nous avons dans ce but étudié 12 malades. Chez ces 12 malades l'azotémie uréique et la créatinine étaient normales dans 6 cas, l'urée seule était élevée dans 3 cas ; la créatinine et l'urée étaient toutes deux élevées dans 3 cas.

Nous résumerons tout d'abord ces observations :

Observation N° 46.

Asystolie au cours d'un rétrécissement mitral.

Mme Bau.... âgée de 38 ans entre dans le service du Professeur Rathery le 12 septembre 1931 en état d'asystolie. Elle est dyspnéique, œdématisée, le foie est gros et douloureux. Le coeur est en état d'arythmie complète. A l'auscultation on perçoit par moment un fort souffle systolique apexien. Congestion bilatérale des bases pulmonaires. Tous ces signes sont apparus progressivement depuis quelques semaines chez une malade atteinte de rétrécissement mitral ancien.

Un examen de sang fait le 14 septembre, avant le début de la cure digitalique, donne les résultats suivants :

Urie : 0 gr. 45.

Créatinine : 8 mgr.

La malade est considérablement améliorée par la cure de digitale et le salycilate et peut à partir du 30 septembre mener une vie presque normale.

En résumé : il s'agit d'une malade atteinte d'asystolie liée à un rétrécissement mitral. L'azotémie uréique est normale, la créatininémie est anormalement basse.

Observation N° 47.

Asystolie chez un hypertendu.

M. N.... 34 ans, dessinateur entre le 22 mai 1931, Salle Saint-Thomas. En 1928, il a commencé à éprouver de la dyspnée à l'effort et à constater l'apparition d'œdèmes malléolaires vespéraux. C'est l'exagération de ces symptômes qui l'amène à l'hôpital.

A l'examen, le malade est pâle, dyspnéique. Oedème des jambes. Gros hydrothorax droit. Foie gros et douloureux. Au coeur on trouve un bruit de galop, un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle, la tension artérielle est à 20-11 au Vaquez-Laubry. Les urines ne contiennent ni albumine, ni cylindres. Les examens de sang ont donné les résultats suivants :

Le 23 mai 1931 : Urée 0,40.

Créatinine : 11 mgr.

Le 26 janv. 1931 : Urée 0,21

Créatinine : 13 mgr.

Le malade est sorti sur sa demande le 24 juillet 1931, Toujours dans le même état.

En résumé : chez ce malade malgré l'hypertension décompensée on n'a pas observé de variations sensibles de l'azotémie uréique et de la créatininémie.

Observation N° 48.

Asystolie chez un aortique.

M. Sal... est un malade de 52 ans présentant des symptômes de défaillance cardiaque ayant débuté 5 mois auparavant.

Le premier signe en date a été la dyspnée à l'effort, celle-ci est allée en s'accroissant. Une fois à l'occasion d'un effort violent le sujet a fait une crise de dyspnée paroxystique accompagnée d'hémoptysie. Pas d'autres symptômes à l'interrogatoire. Rien à retenir de l'étude des antécédents. A l'examen : le 14 avril 1931 : Orthopnée, Oedème des jambes, Cyanose des mains, Pouls à 120 ; Coeur : double souffle aortique. Le foie est gros et douloureux. Râles sous crépitants aux deux bases pulmonaires. Albuminurie légère.

Réflexes achilléens et rotuliens abolis. Pas d'Argyll-Robertson. Du 4 avril au 4 mai 1931 : l'état est stationnaire, plusieurs crises d'asthme cardiaque. Le 4 mai l'oedème est très marqué. Le foie déborde de 4 travers de doigt. Pouls 92. Tension artérielle 14-8 au Vaquez.

Dans le sang d'une saignée on obtient les résultats suivants :

Examens : Urée 0,40.

Créatinine : 20 mgr.

(Le dosage a été pratiqué sur un sérum hémolysé, ce qui explique peut-être le taux relativement haut de la créatinine).

Après une cure d'ouabaine le malade est amélioré.

Dyspnée moins forte. Rétrocession partielle des oedèmes et de l'hépatomégalie.

Le 2 juin 1931 : nouvel examen de sang.

Urée : 0,45.

Créatinine : 10 mgr.

En résumé : il s'agissait d'un aortique asystolique sans hyperazotémie uréique ni hypercréatininémie.

Observation N° 49.

Asystolie chez un hypertendu.

M. Coric... 51 ans, sellier, entre le 16 février, salle Saint-Thomas lit n° 5.

Malade présentant une asystolie a rechute durant depuis 2 ans. Le premier signe a été l'oedème des malléoles, puis est apparue la dyspnée.

C'est le deuxième séjour que le malade fait dans un hôpital. Il a été traité à Boucicaut en décembre 1930 et en est sorti très amélioré.

A l'examen le 16 février :

Malade essoufflé, pâle, oedème des membres inférieurs remontant jusqu'à la racine des cuisses. Hydrocèle bilatéral.

Poumons : râles sous crépitants aux deux bases, râles bronchitiques disséminés.

Foie : débordant de 2 travers de doigt le rebord costal.

Cœur : bruit de galop à la pointe. Tension artérielle 18-11.

Vaquez : pas de signe de spécificité.

Urine : pas d'albuminurie.

Sang :

Urée 0 gr. 38.

Créatinine : 17 mgr.

R.X.P. : 25.

Le malade très amélioré sort sur sa demande le 2 mars.

En résumé : il s'agissait d'un hypertendu asystolique avec azotémie uréique et créatininémie normales.

Observation N° 50.

Asystolie chez un aortique.

M. Rag... garçon livreur. Malade de 55 ans se plaint essentiellement de crises de dyspnée paroxystiques nocturnes, apparues plusieurs semaines auparavant et de dyspnée à l'effort.

L'étude des antécédents révèle l'existence d'une hémiplegie droite survenue à 25 ans et dont il persiste un reliquat.

Examen : Le 19 mars 1931 le malade se présente comme un asystolique avec lésions hépatiques marquées. Il est essoufflé, présente de l'oedème des jambes, le cœur est irrégulier, double souffle aortique. Pouls Tension artérielle 18-9 (Pachon). Le foie déborde de 3 travers de doigt les fausses côtes. Il y a du purpura sur les membres inférieurs. Subictère des conjonctives.

Les urines sont colorées mais ne contiennent pas d'albumine.

Le Gmelin est négatif.

Examens : Sang :

Urée : 0 gr. 42.

Créatinine : 9 milligrammes.

Le malade très amélioré par le repos et la théobromine est sorti guéri le 28 mai 1931.

En résumé : il s'agissait d'un malade asystolique présentant des signes d'insuffisance hépatique. L'azotémie uréique est normale, la créatininémie basse.

Observation N° 51.

Asystolie au cours d'un rétrécissement mitral

Mme Mair... âgée de 33 ans entre dans le service du Professeur Rathery le 8 septembre 1931 présentant un syndrome d'asystolie compliquée d'infarctus pulmonaire.

A l'examen elle est dyspnéique, cyanosée, présentant du subictère des conjonctives. L'oedème est très marqué, il existe un hydrothorax gauche. Le foie est gros et douloureux. Le coeur est rapide et arythmique, on perçoit cependant par instant un rythme mitral. Les urines sont albumineuses.

Un examen du sang fait le 14 septembre avant le traitement digitalique donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 30.

Créatinine : 10 mgr.

La malade est améliorée par la cure digitalique, mais l'arythmie persiste.

En résumé : il s'agit d'une malade atteinte de rétrécissement mitral compliqué d'asystolie. L'azotémie urémique est normale. La créatininémie l'est également.

Observation N° 52.

Asystolie chez un aortique.

M. Jean Arm... âgé de 42 ans est un malade présentant un syndrome d'insuffisance cardiaque secondaire à une lésion aortique. Au début du mois de mai, oedème des jambes qui gagne progressivement le scrotum et l'abdomen, puis dyspnée à l'effort.

A l'examen :

Malade pâle. Polypnée. Oedème des membres inférieurs. Hydrocèle. Pas d'ascite. Foie débordant de 2 travers de doigt les fausses côtes, légèrement douloureux. Congestion des bases pulmonaires. Coeur : double souffle aortique, tension artérielle : 12-6. Signes de syphilis, leucoplasie, cicatrice pigmentée des membres inférieurs, inégalité pupillaire, réflexes achilléens abolis. Wassermann positif.

Examen du sang Le 20 mai :

Urée : 0 gr. 58.

Créatinine : 16 mgr.

Malade très amélioré par le traitement digitalique. Nouvel examen de sang le 2 juin :

Urée : 0 gr. 50.

Créatinine : 10 mgr.

En résumé : il s'agissait d'un aortique asystolique avec créatininémie normale. L'azotémie urémique d'abord légèrement élevée est revenue à la normale sous l'influence du traitement.

Observation N° 53.

Asystolie. Coeur sénile.

M. Mal... âgé de 70 ans entre salle Saint-Thomas le 7 septembre. Il présente de la dyspnée à l'effort et des crises d'angor de décubitus survenant chaque nuit. Il a été traité pour ces symptômes à deux reprises

différentes et est sorti chaque fois de l'hôpital très amélioré. A son entrée il présente des oedèmes des jambes ; le foie est légèrement augmenté de volume. Congestion bilatérale des bases pulmonaires. Pas d'albu-minurie. Au cœur on perçoit un galop présystolique sans signes orificiels, la tension artérielle est à 17-11.

Un examen de sang fait le jour de l'entrée donne les résultats suivants:

Urée : 0 gr. 92.

Créatinine : 17 mgr.

Le 8 septembre est commencé un traitement par les injections intra-veineuse d'ouabaine et par la théobromine. Les oedèmes rétrocedent. La diurèse quotidienne passe de moins de 400 gr. à 1200 gr. environ.

Un nouveau dosage d'urée fait le 14 septembre donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 31.

Créatinine : 12 milligrammes.

Le malade succombe le 14 septembre en quelques minutes au cours d'une crise d'angor.

Examen histologique :

Rein : Altération congestives des glomérules qui sont uniformément riches en globules rouges ; en un point quelques glomérules présentent de plus un épanchement hyalin peu abondant de l'espace semi-lunaire avec prolifération du revêtement capsulaire. Légère infiltration lymphocytaire autour de quelques glomérules. La médullaire présente de la sclérose interstitielle et est très congestive. Les gros vaisseaux ne sont pas altérés.

Foie : Congestion péri-sus-hépatiques et sclérose péri-portale légère. C'est en somme l'aspect du foie cardiaque avec légère sclérose.

Nous signalerons que dans ce cas l'azotémie dissociée curable par la cure toni-cardiaque coïncidait avec des lésions rénales ; il ne s'agissait donc vraisemblablement pas d'une azotémie uniquement due à l'oligurie.

Observation N° 54.

Néphrite hypertensive avec insuffisance cardiaque légère.

M, Serg... âgé de 45 ans, porteur, entre dans le service du Professeur Rathery le 26 mai 1931 présentant de la dyspnée à l'effort. Cette dyspnée est apparue depuis quelques mois déjà d'une manière progressive. L'étude des antécédents révèle l'existence d'une scarlatine à l'âge de 20 ans.

A l'examen : le cœur est sourd, on entend un bruit de galop. La tension artérielle est de 15-11 au Vaquez-Laubry. Le foie déborde le rebord costal. Il existe de la congestion des bases pulmonaires. La diurèse est à 800 cc.

Le 28 mai on pratique un examen de sang. L'urée est à 0 gr. 63, la créatinine à 18 mgr. On institue un traitement par l'ouabaine qui fait rétroceder la dyspnée et provoque une augmentation de la diurèse à 1200 cc.

Le 2 juin un nouvel examen de sang est pratiqué. L'urée est à 0 gr. 56, la créatinine à 18 mgr. On examine alors le fonctionnement rénal. Les épreuves donnent alors les résultats suivants :

Constante d'Ambard 0,16.

Epreuves de Volhard.

Concentration :

23 h.	130	1020 cc.	11 h.	105	1017 cc.
3 h.	110	1020	15 h.	180	1015 cc.
7 h.	90	1018	19 h.	110	1016 cc.

Dilution :

8 h.1/2	05 cc.	10 h.1/2	30 cc.	1002
9 h.	rien	11 h.	20 cc.	
9 h.1/2	02 cc.	11 h.1/2	80 cc.	1002
10 h.	10 cc.	12 h.	10 cc.	

Le malade sort cliniquement guéri le 15 juin.

En résumé : il s'agit d'un hypertendu avec lésions rénales. L'azotémie uréique modérée avec créatininémie normale que présentait le malade n'était sûrement pas due à l'oligurie mais à la néphrite, ainsi que le prouve sa persistance, malgré le rétablissement de la diurèse.

Il s'agissait dans ce cas d'une dissociation uréo-créatininique liée à une hyperazotémie initiale et non à l'oligurie.

Observation N° 55.

Asystolie chez un hypertendu.

Monsieur Fal... 50 ans entre Salle Saint Thomas le 28 septembre 1931. C'est un hypertendu ancien qui en est à sa deuxième crise d'asystolie. La première survenue en mars 1927 a nécessité un séjour de trois mois à l'Hôtel-Dieu. La seconde est la crise actuelle qui a débuté il y a quelques jours avant l'entrée du malade à l'Hôpital.

Depuis le début de septembre, M. Fal... a éprouvé de la dyspnée à l'effort, puis ses jambes ont enflé. Actuellement il est en orthopnée. Les pommelles sont cyanosées, léger subictère. Le foie déborde d'un travers de main les fausses côtes. Œdème des jambes et des cuisses. Au cœur un bruit de galop. Tension artérielle : 22-14. Albuminurie. Le malade est traité par une saignée et de la digitaline. Dans le sang de la saignée on trouve les chiffres suivants :

Urée : 0 gr. 95.

Créatinine : 27 mgr. 5

En résumé : il s'agit d'un hypertendu décompensé

présentant à la fois de l'azotémie uréique et de l'azotémie créatininique.

Observation N° 56.

Asystolie chez un hypertendu.

M. Froul... âgé de 58 ans entre Salle Saint-Thomas le 16 juillet 1931 présentant de l'oedème des jambes et des douleurs lombaires. Depuis mai 1931. Peut-être le malade a-t-il eu une hématurie vers la même époque. Les symptômes ont entraîné des examens de laboratoire demandés par un médecin de ville. L'albuminurie a été recherchée à plusieurs reprises et trouvée à des taux de 3 à 5 gr. Le taux de l'urée sanguine était de 1 gr. 40 en mai 1931.

L'étude des antécédents apporte les renseignements suivants : Erysipèle il y a 20 ans. Léger éthyisme depuis plusieurs années. Jamais d'albuminurie avant l'épisode actuel. D'ailleurs jusqu'au mois de mai 1931, Monsieur Froul... a été apparemment en parfaite santé.

A l'examen le 16 juillet 1931 :

On constate un léger oedème des jambes et des cuisses. Pas d'ascite.

Le foie est modérément hypertrophie. La rate normale. Au coeur on trouve un souffle systolique de la pointe et un bruit de galop.

La tension artérielle est de 15, 5/11 au Vaquez. Les examens de laboratoire donnent les renseignements suivants :

Le 17 juillet : Urée 1 gr.

Créatinine : 17 mgr.

Albuminurie notable.

Elimination de la phénolsulfonephtaléine au dessous de 10 %.

Le malade est traité par le régime déchloruré et la digitale. Les oedèmes rétrocedent, mais l'urée est encore à 0 gr. 90 quand le 25 juillet le malade sort sur sa demande.

Le 4 août 1931, le malade rentre dans le service. Il présente de la céphalée, de l'insomnie, des oedèmes des membres inférieurs.

Dans le sang :

Urée : 1 gr.

Créatinine : 32 mgr.

Le 6 août le malade fait une crise convulsive. Le 11 août 1931 l'on pratique une saignée. L'examen de laboratoire donne les résultats suivants :

Urée : 0 gr. 75.

Créatinine : 50 mgr.

Le malade est sorti sur sa demande le 1^{er} septembre dans un état grave.

En résumé : chez ce malade qui présente des signes d'insuffisance cardiorénale, nous avons vu évoluer en un mois l'azotémie de la manière suivante :

Dans une première phase : Azotémie dissociée avec hyperurémie, mais créatininémie normale.

Dans une deuxième phase : La créatinine s'est élevée progressivement, l'azotémie uréique demeurant stationnaire ou s'abaissant.

Il est à noter que durant toute la durée de l'observation le malade a été soumis à un régime végétarien et c'est à l'influence du régime que nous attribuons la baisse de l'urée coïncidant avec une hausse marquée de la créatinine.

Nous manquons de renseignements sur l'évolution ultérieure, mais il est à noter que le malade est sorti du service dans un état grave.

L'observation analogue que nous allons résumer maintenant a pu être suivie plus complètement.

Observation N° 57.

Cardiorénal.

Mme Drez... âgée de 56 ans entre le 28 avril 1931 dans le service du Professeur Rathery. Elle présente un oedème des membres inférieurs apparu dans les circonstances suivantes : En décembre 1930, grippe compliquée de congestion pulmonaire qui dure deux mois et au déclin de laquelle l'oedème des jambes apparaît. Cet oedème va en s'accroissant. De nouveaux phénomènes pulmonaires apparaissent et c'est pour cet ensemble de symptômes que la malade entre à l'Hôpital.

A l'examen le 28 avril :

Malade pâle, dyspnéique, faciès bouffi. Oedème des membres inférieurs remontant jusqu'à la racine des cuisses. Cœur : bruit de galop, poulx 108. Tension artérielle 19-14 (Vaquez). Poumons : congestion bilatérale des bases. Abdomen : volumineux, pas d'ascite, le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes. Urines contiennent de l'albumine. Pas de signes de spécificité.

Il semble s'agir d'une asystolie résultant d'une hypertension chronique

Premier examen de sang le 4 mai :

Urée : 1 gr. 50.

Creatinine : 38 mgr.

Traitement tonicardiaque et régime sont institués, mais les oedèmes persistent. La diurèse ne se rétablit pas. Le 29 mai, on évacue par thoracentèse un épanchement pleural droit de 1200 cc. à formule mixte : lymphocytes et hématies. Des examens ultérieurs donnent les résultats suivants :

Le 2 juin : Urée : 1 gr. 25.
Créatinine : 27 mgr.

Le 7 juillet : Urée : 1 gr. 10.
Créatinine 44 mgr.

La malade succombe le 23 juillet 1930.

Autopsie. — L'examen histologique du foie et des reins donne les résultats suivants : (Mlle Gauthier Villars).

Foie : légèrement cardiaque, banal.

Reins : On observe ici des lésions de deux ordres distincts :

1° *Lésions fixées.* Sclérose dense envahissant :

Les glomérules qui ont souvent l'aspect classique en pain à cacheter. Les vaisseaux dont la paroi est épaissie, au point d'oblitérer parfois complètement la lumière vasculaire. Le tissu interstitiel qui est beaucoup plus important que normalement, séparant largement les éléments nobles. La couche médullaire est envahie par une sclérose dense qui éloigne les tubes les uns des autres.

De plus les tubes de la corticale ont un épithélium atrophique, pauvre en noyaux. Ils sont souvent dilatés et forment des amas clairs dans les zones où la sclérose domine.

C'est en somme l'aspect classique de la néphrite chronique.

2° Il existe de plus des lésions surajoutées : Congestion intense, diffuse, rendant bien visible les capillaires péri-tubulaires et infiltration de cellules rondes, de type lymphocytaire surtout intense sous la capsule périphérique du rein.

Ces lésions manifestent sans doute une poussée inflammatoire secondaire du rein.

En résumé : il s'agit d'une malade cardiorénale avec hyperazotémie uréique et hypercréatininémie.

Discussion.

L'étude de nos observations aboutit aux résultats que nous résumons dans le tableau suivant :

Noms	Urée	Créatinine	Evolution
BAU. (Asystolie)	0,45	8 mgr	amélioration
N. (Asystolie)	0,40	11	amélioration
SAL. (Asystolie)	0,40	20	amélioration
COR. (Asystolie)	0,38	17	amélioration
RAG. (Asystolie)	0,42	9	amélioration
MAIR. (Asystolie)	0,30	10	amélioration
ARM. (Asystolie)	0,58	16	amélioration
MAL. (Asystolie).	0,92	17	Mort par crise d'angor après régression de l'azotémie.

Noms	Urée	Créatinine	Evolution
SERG.			
Asystolie et néphrite	0,63	18 mgr	amélioration
FAL (Asystolie)	0,95	27,5	inconnue
FROUL.			
17 juillet	1	17	
4 août	1	32	
11 août	0,75	50	aggravation
DREZ.			
4 mai	1,50	38	
2 juin	1,25	27	
7 juillet	1,10	44	mort.

L'étude de ce tableau nous montre la valeur pronostique considérable du taux de la créatinine chez les cardiaques. Sur 12 cas, 9 n'avaient pas d'hypercréatininémie, tous ont été améliorés par le traitement, l'un d'entre eux a toutefois succombé à une crise d'angor.

Des 3 autres qui présentaient de l'hypercréatininémie, l'un est mort, l'état de l'autre s'est aggravé uniformément, nous manquons de renseignements sur l'évolution du 3^e cas.

Nous soulignerons que dans le cas de Drez...l'élévation de la créatinine a semblé avoir une meilleure valeur pronostique que le taux de l'urée qui est demeuré stationnaire.

Nous sommes donc entièrement d'accord avec Turriès pour affirmer la valeur pronostique considérable du taux sanguin de la créatinine chez les cardiaques.

La pathogénie de ces rétentions est plus complexe et l'on a pu se demander si le taux de la créatininémie ne permettait pas de distinguer les azotémies par lésions rénales des azotémies par oligurie. Nous constatons évidemment que dans nos cas l'hypercréatininémie paraît coïncider avec l'existence de lésions rénales

(Drez, Froul.), mais notre expérience, trop bornée, nous interdit toute conclusion définitive.

Par contre, l'étude de nos cas montre que l'on ne peut pas établir un rapport entre l'azotémie dissociée et l'azotémie par oligurie : chez Serg. l'azotémie est de type dissocié, elle persiste cependant après rétablissement de la diurèse et l'examen montre alors une lésion rénale décelable par les épreuves fonctionnelles. L'azotémie dissociée peut donc chez un cardiaque être due à une lésion rénale organique ou fonctionnelle (azotémie par oligurie), et seule l'évolution permet de dire à laquelle de ces deux pathogénies l'on a affaire.

Conclusion

Nous concluons donc qu'ici comme dans les néphrites l'absence d'hypercréatininémie est un élément de pronostic favorable. Sa présence est un élément de mauvais pronostic. Ni sa présence ni son absence ne fournissent de renseignements sur le caractère organique ou fonctionnel (azotémie par oligurie) des troubles rénaux que présente le malade.

CHAPITRE V

LE TAUX DE LA CRÉATININE SANGUINE DANS LE DIABÈTE.

Les recherches effectuées chez les diabétiques paraissent indiquer que le taux de la créatinine sanguine n'est pas au-dessus de la normale dans les cas de diabète non compliqués de lésions rénales. Rosenberg dans 3 cas de diabète consomptif et un cas de diabète simple trouve une créatininémie allant de 8,7 mgr. à 15 mgr. Fonteyne et Ingelbrecht étudiant 5 cas ont trouvé la créatininémie normale dans 4 d'entr'eux, elle était élevée dans le 5^e mais le malade avait une néphrite. Gavrilă, Vior et Ramneantzu concluent de l'étude de 14 cas que le taux de la créatinine est chez les diabétiques habituellement normal ; il est parfois légèrement élevé mais il n'existe aucun rapport entre le taux de créatininémie et la forme du diabète. Nous rappellerons que, comme nous l'avons signalé dans la 2^e partie, la présence de glucose et de corps cétoniques peut amener à surestimer le chiffre de créatinine.

Nos recherches personnelles ont porté sur 17 cas, et

nous groupons les résultats obtenus dans le tableau suivant :

	Créatinine en mgr. par litre de de sérum.	Urée en cg. par l. de sér.	Glucose en gr. par litre de plasma	Observations
1. BEUR	11,5	0,51	2,75	
Diabète simple				
2. STOES	11,5	0,58	1,30	Trait. insulinique
Diabète consomptif				
3. CAST.	12	0,30		Trait. insulinique
4. DOS.	12,5	0,60	5,36	Trait. insulinique
Diabète consomptif				
5. LAC.	13,5	0,48	1,35	
Diabète simple.				
6. VINC.	14,5	0,40	3,27	Trait. insulinique
Diabète consomptif				
7. HEG.	15	0,45	2,64	
Diabète simple				
8. LEM.	16	0,36	4,12	Trait. insulinique
Diabète consomptif				
9. VAL.	17	0,35	0,94	Régime
Diabète simple				
10. JAC.	17	0,85	"	
Diabète simple				
11. BON.	18	0,34	3,15	Trait. insulinique
Diabète consomptif				
12. TAV.	18	0,52	2,35	Trait. insulinique
Diabète consomptif				
13. TABL.	15	0,55	4,07	Trait. insulinique
Diabète consomptif				Tuberc. pulmon.
14. GRIM. 1°	27,5	0,40	1,81	Trait. insulinique
2°	30	0,50	4,50	Tuberc. pulmon.
Diabète consomptif				
15. WENIS.	33	1,45	4,82	Hémorragie céréb.
Diabète simple				Néphrite chron.
16. WIN. 1°	40	0,50	4,79	Trait. insulinique
2°	37,5	0,48	4,43	
Diabète consomptif				
17. LAG.	85	2,75	6,61	Avant insuline
Coma diabétique mortel				(lésions rénales à l'autopsie).

L'étude de ce tableau montre que le taux de la créatininémie n'est pas parallèle à celui de la glycémie. Cette créatininémie a été trouvée 4 fois au dessus de

la normale. Dans 2 de ces 4 cas la lésion rénale est évidente comme le montre le résumé des observations :

Observation N° 59.

Madame Wenis.... 59 ans est suivie depuis 1930 à la consultation du Professeur Rathery pour un diabète avec tolérance assez abaissée et qui a par périodes nécessité l'emploi de l'insuline. Cette malade présente en outre une tension à 16-5 (Vaquez) et une abolition des réflexes achilléens et rotuliens. Pas d'albuminurie.

Le 10 mars 1931, cette malade fait une hémorragie cérébrale, l'examen du sang donne les résultats suivants :

Urée : 1 gr. 45

Créatinine : 33 mgr.

Glycémie : 4,82

Réserve alcaline : 50 vol.

La malade succombe le 12 mars.

Observation N° 60

Coma chez un diabétique.

M. Lag... âgé de 41 ans entre dans le service du Professeur Rathery le 21 février 1931..

Histoire de la maladie.

M. L.... est un diabétique ancien : depuis quelques mois il présente un amaigrissement progressif accompagné d'asthénie.

A son entrée :

Il est dyspnéique, touse, la langue est sèche, la température à 38° 5, pas de signes pulmonaires à l'auscultation. Dans les urines on trouve du sucre, pas d'albumine. Le Denigés et le Gerhardt sont subpositifs.

Le 23 février 1931.

A 7 heures, après une courte phase d'agitation s'installe une dyspnée progressive qui prend rapidement le type de dyspnée de Kussmaul. Il y a de l'hypotonie des globes oculaires, l'odeur de l'haleine est acétonique.

A ces signes d'acidose s'ajoutent des signes d'ordre cardiaque : cyanose, pouls imperceptible.

Le malade succombe à 9 h. 30 malgré 90 unités d'insuline, ouabaine et caféine.

Examens de laboratoire :

Les examens de laboratoire sont faits sur du sang prélevé vers 9 heures en plein coma.

Les résultats sont les suivants :

Urée : 2 gr. 75.

Créatinine : 85 mgr.

Réserve alcaline : 26,2

Glycémie : 6,61

Chlore plasmatique : 3,58

Chlore globulaire : 2,08.

Autopsie.

Oedème des deux poumons.

L'examen histologique donne les résultats suivants :

Reins : plusieurs aspects de symphyse glomérulo-capsulaire, mais cellules glomérulaires normales. Grosse tuméfaction épithéliale des tubes
Sclérose médullaire.

Foie : gras, sans systématisation topographique des lésions qui sont diffuses. Les cellules hépatiques non infiltrées de graisse sont normales.

Cette dernière observation concerne un cas de coma complexe chez un diabétique. Gavril Vior et Ramneantz ont signalé l'hypercréatininémie au cours du coma diabétique, dans notre cas cette élévation est explicable par la lésion rénale associée.

Dans les deux autres cas la lésion rénale est moins marquée :

Observation N° 61.

M. Grim... est atteint depuis plusieurs années de diabète consomptif avec tuberculose bilatérale ; il est traité à la fois par l'insuline et la collapsothérapie.

Chez ce malade l'examen de sang a donné les résultats suivants :

Le 13-11-31 Glycémie : 1,81 Urée : 0,40 créatinine : 27,5

Le 28-11-31 Glycémie : 4,50 Urée : 0,50 créatinine : 30.

Les épreuves rénales ont donné les résultats suivants :

Constance d'Ambard : 0,08.

Phénolsulfonephtaléine : moins de 10 %.

Observation N° 62.

Mlle. Win. 19 ans présente un diabète consomptif non compliqué traité par l'insuline.

Examen de sang :

Le 13-11-31 Glycémie : 4,79 Urée : 0.50 Créatinine : 40.

Le 28-11-31 Glycémie : 4,43 Urée : 0.48 Créatinine : 37,5.

Les épreuves rénales donnent les résultats suivants :

Constante d'Ambard : 0,10

Phénolsulfonephtaléine : 30 %.

Chez ces deux malades la lésion rénale existe indiscutablement elle est même probablement plus intense que ne l'indique le chiffre de la constante d'Ambard, chiffre qui est peut-être faussé par la polyurie.

Il n'en persiste pas moins une disproportion entre

l'élévation peu marquée du taux de l'urée et celle déjà très sensible du taux de la créatinine sanguine, disproportion qui n'est pas imputable uniquement au taux de l'hyperglycémie ainsi qu'en fait foi la comparaison de ces résultats avec ceux obtenus chez d'autres diabétiques présentant une glycémie égale ou supérieure (voir notre tableau). Des recherches sont nécessaires pour donner une signification nette à cette hypercréatininémie. Nous nous bornerons pour le moment à mentionner ce fait, nous réservant d'y revenir dans un travail ultérieur.

CHAPITRE VI

CRÉATININÉMIE ET AFFECTIONS DIVERSES

Au hasard des statistiques ou en partant d'idées préconçues, divers auteurs ont dosé la créatinine dans le sang de malades atteints d'affections diverses.

Dans *la tuberculose pulmonaire* ;

Turriès sur 10 cas trouve 9 fois la créatinine normale. Elle est élevée dans le 10^e cas qui présente une néphrite. Gavrilà chez 52 tuberculeux trouve toujours la créatininémie normale. Nous avons trouvé personnellement une créatininémie normale chez une granulique.

Dans *la bronchectasie*, le taux de la créatinine a été trouvé normal 5 fois sur 5 cas examinés (Gavrilà).

Dans les *broncho-pneumonies* et dans les *gastroentérites infantiles* la créatininémie semble parfois modérément élevée (Lesné, Hazard et Langle).

Menasci trouve une hypercréatininémie dans un cas de *pneumonie* — Nous-mêmes trouvons 24 mgr. de créatininémie dans le sang d'une malade atteinte *d'abcès du poumon* — mais nous observons par contre des chiffres de 16 et 18 mgr. chez deux pneumoniques.

Au cours des affections nerveuses nos recherches nous

montrent une créatininémie normale. Chez deux malades atteints de *ramollissement cérébral* et chez une malade atteinte de *méningite tuberculeuse*. Turriès trouve une créatininémie normale dans 7 cas de *Maladie de Parkinson*. Boukovala chez 10 aliénés (Mélancoliques ou Maniaques) aboutit au même résultat.

Gavrila Vior et Ramneantzu ont examiné 7 cas de *leucémies* et trouvent des résultats normaux dans 4 cas, modérément élevés dans 3 cas.

Annes Dias a d'autres part constaté une hypercréatininémie chez un malade atteint de *diabète insipide* et traité par l'extrait hypophysaire.

Nous signalerons que nous-mêmes avons trouvé la créatininémie augmentée dans le sang de deux malades examinés à la *période agonique*. Le premier de ces malades était un tuberculeux, le second un purpura infectieux.

Enfin au cours des *affections digestives* nous trouvons l'hypercréatininémie signalée dans deux cas d'hyperchlorhydrie par Fonteyne et Ingelbrecht; Myers et Fine par contre signalent une azotémie sans hypercréatininémie au cours de l'occlusion intestinale. Nous mêmes nous avons constaté chez une malade atteinte de sténose du pylore une hypercréatininémie transitoire que l'étude de l'évolution nous a permis de la rattacher à l'hypochlorémie; l'observation de cette malade est la suivante :

Observation N° 63.

Madame Bert. 65 ans entre à la Pitié le 10 novembre 1931. Elle présente depuis 5 jours des vomissements alimentaires puis bilieux.

Examen : la malade est asthénique, le faciès est tiré, abdomen est ballonné; il existe du clapotage à jeun; la radioscopie confirme le diagnostic de sténose spasmodique.

A l'examen complet on trouve un double souffle aortique. La tension artérielle est de 14,5-8.

Un examen de sang fait le 14 Nov. 1931 donne les résultats suivants :

Urée : 1,40 Créatinine : 30 . Réserve alcaline : 66,2.

Chlore plasmatique : 2,98

Chlore globulaire : 1,29

A partir du 13 Nov. les vomissements s'arrêtent, l'état général s'améliore.

Le 28 Nov. 1931 un nouvel examen donne les résultats suivants :

Urée : 0,47 Créatinine : 17 mgr.

Réserve alcaline : 66 V, 4

Chlore plasmatique : 3,05

Chlore globulaire : 1,63

Cette observation malheureusement unique semble établir la possibilité d'une hypercréatininémie par chloropénie.

Conclusion

Si l'on regroupe l'ensemble de ces faits, on constate que la créatininémie a presque toujours été trouvée normale en dehors des Néphrites. Les quelques cas qui paraissent en désaccord avec ces faits sont des cas isolés et dont chacun devrait faire l'objet d'un examen critique. Les 3 fois où en dehors d'une lésion rénale diagnostiquée nous avons trouvé la créatinine augmentée concernent 2 fois des malades agoniques, une fois un abcès du Poumon, une fois une azotémie par chloropénie. Dans ces 3 cas une lésion rénale fonctionnelle ou organique était vraisemblable. Nous concluons donc que la constatation fortuite d'une hypercréatininémie chez un malade doit toujours inciter à examiner le rein quel que soit le diagnostic qui ait par ailleurs été porté. Et cette conclusion vaut non seulement pour ce dernier chapitre, mais encore pour l'ensemble de nos études cliniques.

QUATRIÈME PARTIE

Reproduction expérimentale des augmentations
du taux sanguin de la Créatinine

QUATRIÈME PARTIE.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES AUGMENTATIONS DU TAUX SANGUIN DE LA CRÉATININE CHEZ L'ANIMAL

Au point de vue expérimental nous avons essayé de reproduire chez l'animal l'hypercréatininémie.

Nos expériences ont été faites chez le chien et chez le lapin. Les procédés employés ont été la néphrectomie bilatérale, la néphrite bismuthique, la néphrite mercurielle, la néphrite diphtérique.

Le taux normal de la créatinine serait de 10 milligrammes chez le chien d'après Folin ; il nous a semblé personnellement plus élevé. Chez 15 chiens différents que nous avons examinés avant qu'aucune expérience ait été tentée sur eux, nous avons trouvé les taux suivants :

Erophile : 10 mgr.
Fagus : 12 mgr.
Foeniculi : 20 mgr.
Filago : 16 mgr.
Coeur de Marie : 10 mgr.
Bégonia : 13 mgr.

Ferula : 17 mgr.
Feronia : 10 mgr.
Fuschia : 13 mgr.
Fritillaire : 13 mgr.
Glycérine : 20 mgr.
Hélianthe : 14 mgr.
Helminthe : 16 mgr.
Hedula : 16 mgr.5
Héliotrope : 76 mgr.

Si l'on excepte ce dernier animal qui était atteint de néphrite spontanée, l'on voit que le taux de la créatininémie varie de 10 à 20 mgr. avec une moyenne de 14 mgr. 5.

Chez le lapin également nous trouvons un chiffre plus élevé que celui indiqué par Folin. Nos examens qui ont porté sur 22 lapins différents nous ont montré que le taux normal de la créatinine oscillait entre 10 et 20 mgr. avec une moyenne de 13 mgr. 6. Nos résultats ont été en effet les suivants :

R 147, R 44, R 45 et R 39 : 10 mgr.
R 71, R 72 : 11 mgr.
R 146, R 36, 62 : 12 mgr.
R 61 : 13 mgr. 5.
R 53 : 14 mgr.
R 41, R 42, R 136, R 52, R 63, R 81, R 82, R angora : 15 mgr.

CHAPITRE I

EFFETS DE LA NÉPHRECTOMIE BILATÉRALE ET DE LA LIGATURE DES 2 URETÈRES.

Ce procédé a été employé 9 fois chez le chien ; 3 fois l'animal a succombé avant que les examens de sang postérieurs à la néphrectomie aient pu être pratiqués, dans les 6 autres cas la créatininémie s'est élevée et est demeurée 1 fois stationnaire ainsi que le montrent les observations suivantes :

Observation N° 1.

Chien Bégonia. Néphrectomie bilatérale pratiquée le 5 février.

5 Février : Urée : 0,25 Créatinine : 13 mgr.

6 Février : Urée : 0,37 Créatinine : 18 mgr.

Mort le 9 février : Les prélèvements ont été prématurément exécutés dès le lendemain de l'intervention ce qui explique l'absence d'élévation notable du taux de l'Urée et de celui de la Créatinine sanguine.

Observation N° 2

Chien Erophile. Néphrectomie bilatérale pratiquée le 19 mai.

19 mai : Urée : 0,21 Créatinine : 10 mgr.

21 mai : Urée : 3,77 Créatinine : 66 mgr.

Exécuté le 22 mai.

Observation N° 3

Chien Foeniculi. Néphrectomie bilatérale pratiquée le 16 juin.

16 juin : Urée : 0,29

Créatinine : 20 mgr.

18 juin : Urée : 2,67

Créatinine : 250 mgr.

Exécuté le 18 juin.

Observation N° 4

Chien Filago. Néphrectomie bilatérale pratiquée le 16 juin.

16 juin : Urée : 0,38

Créatinine : 16 mgr.

18 juin : Urée : 3,25

Créatinine : 111 mgr.

Exécuté le 18 juin.

Obszrvation N° 5

Chien Helianthe. Néphrectomie bilatérale pratiquée le 21 juillet.

21 juillet : Urée : 0,33

Créatinine : 14 mgr.

22 juillet : Urée : 1,95

Créatinine : 70 mgr.

Mort le 23 juillet.

Observation N° 6

Chien Helminthe. Ligature des deux uretères pratiquée le 21 juillet.

21 juillet : Urée : 0,20

Créatinine : 16 mgr.

23 juillet : Urée : 1,47

Créatinine : 108 mgr.

Mort le 25 juillet 1931.

Conclusion

La Néphrectomie bilatérale et la Ligature des 2 Uretères ont donné lieu dans 5 cas sur 6 à une augmentation considérable du taux de la créatininémie. Dans le 6^e cas l'élévation observée a été minime mais cet échec est expliqué par la façon prématurée dont la prise de sang a été effectuée (voir Obs. 1)

Nos résultats sont en accord avec ceux publiés à ce jour par Chanutin et par Folin.

Cette première série d'expériences prouve que la lésion rénale peut à elle seule entraîner une élévation du taux de la Créatininémie.

CHAPITRE II

LA CRÉATININÉMIE AU COURS DES NÉPHRITES BISMUTHIQUES.

La néphrite Bismuthique a été réalisée à l'aide d'une suspension huileuse d'Hydroxyde de Bismuth suivant le procédé que nous avons indiqué avec notre maître Pasteur Vallery-Radot et Mlle Gauthier-Villars. Cette suspension huileuse contient 6cg.46 de bismuth métal par cc et l'on peut en variant les doses obtenir des néphrites aiguës ou chroniques.

Nos expériences ont dans l'ensemble porté sur 4 chiens et 7 lapins. Pour obtenir une néphrite aiguë nous avons injecté quotidiennement à nos animaux un 1/2 cc. de solution huileuse par kilogramme ; dose qui correspond à 3 cg. 23 de bismuth métal. Pour obtenir une néphrite prolongée nous avons injecté chaque jour 1/4 de cc. de la solution huileuse, dose qui correspond à 1cg. 615 de bismuth métal. Dans tous les cas l'injection a été faite par voie intramusculaire.

NÉPHRITE AIGUE BISMUTHIQUE

La néphrite aigue a été réalisée chez 4 chiens et chez 5 lapins avec les résultats suivants :

Observation N° 7

Chienne Férule : Poids 6800 gr. injections quotidiennes de 3 cc.,5 de la suspension huileuse. Injections commencées le 8 juin 1931.

Avant les injections : Urée : 0,88 Créatinine : 17 mgr.

Le 5^e jour : Urée : 1,20 Créatinine : 15 mgr.

Le 8^e jour : Urée : 2,25 Créatinine : 35 mgr.

L'animal succombe le 17 juin ayant reçu en tout 8 injections. L'examen histologique des reins n'a pu être fait les prélèvements ayant été trop tardifs.

Observation N° 8

Chienne Féronia : Poids 7500 gr. Injections quotidiennes de 4 cc.,^o de la suspension huileuse de bismuth.

Avant les injections : Urée : 0,26 Créatinine : 10 mgr.

Le 5^e jour : Urée : 0,80 Créatinine : 16 mgr.

Le 8^e jour : Urée : 0,94 Créatinine : 20 mgr.

L'animal succombe le 16 juin ayant reçu 7 injections. L'examen histologique des reins n'a pu être fait les prélèvements ayant été trop tardifs.

Observation N° 9

Chienne Fuchsia : Poids 6500. Injection quotidiennes de 2 cc.,5 de la solution huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 19 juin

Avant les injections : Urée : 0,60 Créatinine : 13 mgr.

Le 4^e jour : Urée : 0,45 Créatinine : 13 mgr.

Le 8^e jour : Urée : 2,50 Créatinine : 18 mgr.

Ce 8^e jour l'animal est en très mauvais état : il présente une très forte stomatite ; l'amaigrissement est considérable ; les injections sont suspendues ; malgré cela l'animal succombe le 11^e jour, ayant reçu en tout 8 injections.

Examen histologique des reins.

On note seulement la présence de quelques cylindres hyalins dans la corticale. Léger état granuleux de l'épithélium tubulaire.

Observation N° 10

Chien Fritillaire : Poids 9000 gr. L'animal reçoit proportionnellement des doses moindres que les 3 animaux précédents. Nous lui injectons en effet chaque jour 3cc.,5 de la suspension huileuse de bismuth alors que la dose calculée à raison de 1/2 cc. par kilogramme de poids serait de 4cc.,5.

Les injections sont commencées le 19 juin.

Avant les injections	Urée : 0,35	Créatinine : 13 mgr.
Le 4 ^e jour	Urée : 0,20	Créatinine : 13 mgr. 5
Le 8 ^e jour	Urée : 0,96	Créatinine : 15 mgr.

Les injections sont suspendues le 10^e jour, l'animal présentant une atteinte sérieuse de l'état général.

Le 11 ^e jour	Urée : 1,15	Créatinine : 19 mgr.
-------------------------	-------------	----------------------

L'animal succombe le 13^e jour.

Examen histologique des reins.

Congestion marquée du peloton glomérulaire et des vaisseaux inter-tubulaires de la corticale. Les glomérules sont souvent volumineux, riches en cellules. Les tubes ont un épithélium tuméfié mais dont les noyaux sont bien conservés. Pas de cylindres. Pas de sclérose.

Observation N° 11

Lapin R. 147 Poids 1650. Injections quotidiennes de 3/4 de cc. de la solution de bismuth. Les injections sont commencées le 10 juin.

Avant les injections :

2 juin	Urée : 0,50	Créatinine : 10 mgr.
8 juin	Urée : 0,50	Créatinine : 9 mgr.
Le 3 ^e jour	Urée : 2 gr.	Créatinine : 14 mgr.
Le 6 ^e jour	Urée : 2 gr.	Créatinine : 15 mgr.

Le lapin est trouvé mort le 7^e jour après avoir reçu six injections. La mort est probablement due à une infection intercurrente. Autopsie : lésions de congestion pulmonaire.

Examen histologique des reins.

Sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine on note que les glomérules sont uniformément rétractés, d'où un agrandissement notable de l'espace semi-lunaire.

L'épithélium des tubes est tuméfié, oblitérant par places la lumière du tube; les noyaux des cellules bordantes sont bien conservés. Quelques tubes contiennent un cylindre hyalin.

Le tissu conjonctif et les vaisseaux ne sont pas modifiés.

La médullaire est intacte.

Sur les coupes colorées par le Mallory on ne voit pas de granulations dans les cellules bordantes des tubes.

Observation N° 12

Lapin P. 42 : Poids 2000. Injections quotidiennes de 1 cc. de la solution huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 30 juin.

Avant les injections	Urée : 0,50	Créatinine : 15 mgr.
Le 8 ^e jour	Urée : 1,15	Créatinine : 15 mgr.
Le 15 ^e jour	Urée : 3,50	Créatinine : 50 mgr.

Le lapin est sacrifié le 15^e jour après avoir reçu 15 injections, parce qu'il présente un état général très grave.

Examen histologique des reins.

On observe une infiltration cellulaire assez discrète dissociant les tubes, par petits ilots. Dans ces endroits les cellules rénales présentent un protoplasme clair, vacuolaire correspondant à une tuméfaction trouble (cytolysé au 1^o degré).

Il semble autant qu'on puisse en juger sur les préparations colorées à l'H.E. que les altérations cellulaires et la réaction conjonctive soient simultanées, attendu qu'on ne voit pas de réseau de fibrine, ni de diapédèse.

Le segment vecteur (tubes de Bellini) est remarquable par l'intensité des phénomènes congestifs avec par place quelques suffusions sanguines entre les tubes.

Observation N° 13

Lapin R 43 : Poids 2600. Injections quotidiennes de 1 cc., 1/2 de la solution huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 17 juillet.

Avant les injections	Urée : 0,40	Créatinine : 20 mgr.
Le 5 ^e jour	Urée : 1,30	Créatinine : 23 mgr.
Le 11 ^e jour	Urée : 1,74	Créatinine : 26 mgr.
Le 15 ^e jour	Urée : 8,00	Créatinine : 75 mgr.

Le lapin meurt ce même jour après avoir reçu 15 injections.

Examen histologique des reins.

Les glomérules sont normaux.

Les tubes qui apparaissent tuméfiés au niveau du tube contourné, sur les tubes colorés par l'hématéine-éosine, se distinguent nettement des autres segments du tube rénal dont la paroi est intacte ; cet épaississement épithélial est dû surtout à la tuméfaction du noyau des cellules, en l'absence de granulations cytoplasmiques, comme en témoigne une coupe traitée par le Mallory.

Les tubes descendants et les tubes droits, de plus, contiennent une substance amorphe, colorée en rouge violacé, sans doute en voie d'élimination.

Nombreux cylindres hyalins dans la médullaire.

Il n'y a pas de sclérose.

Les lésions se limitent en somme à l'anse contournée qui est tuméfiée au point que la lumière est parfois oblitérée, lésion sans doute très récente comme en témoigne l'absence de destruction nucléaire et protoplasmique.

Observation N° 14

Lapin R 41 .Injections quotidiennes de 1 cc. de la solution huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 21 août. Poids 2100.

Avant les injections :

	Urée : 0,25	Créatinine : 15 mgr.	Poids 1200
Le 7 ^e jour	Urée : 0,30	Créatinine : 20 mgr.	
Le 18 ^e jour	Urée : 2,50	Créatinine : 62 mgr.	Poids 1900
Le 15 ^e jour	Urée : 2,05	Créatinine : 65 mgr.	

Le lapin est trouvé mort le 16^e jour, après avoir reçu 15 injections.

Examen histologique des reins.

Lésions très intenses d'ordre toxique.

Les tubes sont inégalement lésés : les uns sont simplement tuméfiés d'autres n'ont plus d'épithélium et apparaissent très clairs ; ces zones contrastant avec les zones où le tube contourné est par contre tuméfié ; d'autres enfin contiennent des débris cellulaires incrustés de sels de chaux ou des cylindres hyalins. Les glomérules sont intacts.

Observation N° 15

Lapin R. 44. Injections quotidiennes de 8/10 de cc. de la solution huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 14 septembre.

Avant les injections :

	Urée : 0,40	Créatinine : 10 mgr.	Poids : 1600
Le 3 ^e jour	Urée : 0,20	Créatinine : 24 mgr.	Poids : 1600
Le 8 ^e jour	Urée : 4,30	Créatinine : 60 mgr.	Poids : 1500

Le lapin est trouvé mort le 9^e jour après avoir reçu 8 injections.

Examen histologique des reins

Glomérules normaux.

Tubes : ils présentent d'une part une nécrose intense de leur épithélium totale en certains points avec disparition des noyaux. De nombreux tubes conservent un épithélium tuméfié, mal coloré, mais dont les noyaux sont intacts. De plus, la surcharge calcaire est intense, répartie irrégulièrement, localisée pour certains tubes au revêtement épithélial lui-même qui semble incrusté des granulations calcifiées, et pour d'autres à leur contenu ; il existe également des cylindres hyalins.

Médullaire : normale.

Observation N° 16

Lapin R 45. Injections quotidiennes de 9/10 de cc. de la solution huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 14 septembre.

Avant les injections :

	Urée : 0,30	Créatinine : 10 mgr	Poids : 1700
Le 5 ^e jour	Urée : 0,66	Créatinine : 16 mgr	Poids : 1800
Le 9 ^e jour	Urée : 3,15	Créatinine : 48 mgr	Poids : 1200

Le lapin est trouvé mort le 12^e jour après avoir reçu 11 injections.

Examen histologique des reins.

Peu touchés, quelques tubes sont dilatés dépourvus de leur épithélium ; d'autres ont un épithélium simplement tuméfié, assez nombreux cylindres hyalins dans la médullaire surtout.

Les glomérules sont intacts, parfois légèrement congestifs.

Discussion

Nos expériences ont donné des résultats différents chez le chien et chez le lapin.

Chez nos chiens l'intoxication par le bismuth a provoqué une élévation considérable du taux de l'urée sanguine qui s'est élevée dans un cas jusqu'à 2gr.50 (Obs. IX). Le taux de la créatininémie s'est élevé aussi dans l'ensemble, il passe de 17 à 35 mgr. dans l'observation VII; de 10 à 20 mgr. dans l'observation VIII; de 13 à 18 mgr. dans l'observation IX et de 13 à 15 mgr. dans l'observation X. Il y a donc eu une augmentation indiscutable dans tous les cas, mais cette hypercréatininémie demeure peu marquée et sauf dans l'observation VII elle demeure dans les limites de la normale. L'hypercréatininémie au cours de la néphrite bismuthique nous paraît donc réalisable mais difficile à obtenir chez le chien. Cette difficulté est due probablement à la gravité des lésions extrarénales et notamment intestinales que l'intoxication bismuthique entraîne chez cet animal.

Chez le lapin, nos résultats ont été beaucoup plus réguliers comme le montre le tableau suivant où nous groupons les taux maxima d'urée et de créatinine obtenus :

	Urée	Créatinine	Survie
	—	—	—
147	2 gr.	15 mgr	7 jours
41	2,05	65 —	16 jours
42	3,50	50 —	15 jours
43	8,00	73 —	15 jours
44	4,30	60 —	9 jours
45	3,15	48 —	12 jours

Donc chez 5 des 6 lapins mis en expérience nous avons vu s'élever le taux de leur créatininémie. Dans tous ces cas le taux de l'azotémie uréique a augmenté parallèlement à la créatininémie, et ces deux élévations ont eu la même valeur pronostiques. L'apparition de l'hypercréatininémie a été deux fois contemporaine de celle de l'hyperazotémie uréique. Une fois elle est apparue après elle, et deux fois avant elle.

Dans la néphrite aigue bismuthique de l'animal les variations du taux de l'urée et celles du taux de la créatinine semblent s'effectuer dans le même sens, et avoir sensiblement la même valeur pronostique et diagnostique.

NÉPHRITE PROLONGÉE BISMUTHIQUE

La néphrite prolongée bismuthique a été réalisée chez le lapin. Cette néphrite que nous avons décrite avec M. Pasteur Vallery-Radot peut être obtenue en injectant quotidiennement à l'animal une dose de 1/4 de. cc d'huile bismuthée par kilogramme de poids, dose qui contient 1cg. 615 de bismuth métal. La réalisation de cette néphrite est très délicate. Les doses employées sont à la limite de la toxicité et la résistance individuelle de l'animal intervient et modifie considérablement l'évolution. Ce procédé nous a permis d'obtenir chez le lapin des azotémies dissociées.

Observation N° 17

Lapin R. 146. Injections quotidiennes de 6/10 de la suspension huileuse de bismuth. Les injections sont commencées le 10 juin. Survie de 50 jours.

Avant les injections :

	Urée : 0,35	Créatinine : 12 mgr	Poids : 2570
Le 3 ^e jour	Urée : 0,88	Créatinine : 13 mgr	
Le 7 ^e jour	Urée : 1,30	Créatinine : 20 mgr	
Le 13 ^e jour	Urée : 1,10	Créatinine : 15 mgr	
Le 20 ^e jour	Urée : 0,26	Créatinine : 20 mgr	
Le 28 ^e jour	Urée : 0,80	Créatinine : 19 mgr	
Le 42 ^e jour	Urée : 1,90	Créatinine : 83 mgr	Poids : 2200
Le 47 ^e jour	Urée : 1,00	Créatinine : 33 mgr	
Le 50 ^e jour	Urée : 2,20	Créatinine : 52 mgr	

Le lapin agonisant est exécuté le 50^e jour après avoir reçu 50 injections.

Examen histologique des reins

Médullaire intacte.

Corticale d'aspect variable suivant les fragments : les uns ont l'aspect du rein normal : d'autres présentent une sclérose diffuse légère entre les tubes de la corticale et les glomérules, prédominant en surface, les éléments nobles eux mêmes ne sont pas modifiés. Quelques rares cylindres.

Observation N° 18.

Lapin R 136. Injections quotidiennes de 3/4 de cc. d'huile bismuthée. Les injections sont commencées le 19 juin. La survie a été de 110 jours.

Avant les injections :

	Urée : 0,40	Créatinine : 15 mgr	Poids : 3070
Le 3 ^e jour	Urée : 0,41	Créatinine : 14 mgr	
Le 7 ^e jour	Urée : 0,66	Créatinine : 16 mgr	
Le 13 ^e jour	Urée : 1,00	Créatinine : 24 mgr	
Le 20 ^e jour	Urée : 1,50	Créatinine : 19 mgr	Poids : 3500
Le 28 ^e jour	Urée : 1,00	Créatinine : 15 mgr	
Le 42 ^e jour	Urée : 1,15	Créatinine : 13 mgr	Poids : 2600
Le 49 ^e jour	Urée : 0,82	Créatinine : 18 mgr	
Le 66 ^e jour	Urée : 0,66	Créatinine : 22 mgr,5	
Le 73 ^e jour	Urée : 0,25	Créatinine : 20 mgr,5	Poids : 2700
Le 78 ^e jour	Urée : 0,40	Créatinine : 10 mgr	
Le 83 ^e jour	Urée : 0,60	Créatinine : 16 mgr	Poids : 2700
Le 89 ^e jour	Urée : 0,40	Créatinine : 16 mgr	

Le 91^e jour l'injection est portée à 1 cc.

Le 94 ^e jour	Urée : »	Créatinine : 15 mgr	
Le 97 ^e jour	Urée : 0,40	Créatinine : 15 mgr	
Le 99 ^e jour	Urée : 0,60	Créatinine : 20 mgr	
Le 105 ^e jour	Urée : 0,65	Créatinine : 50 mgr	Poids : 2400
Le 108 ^e jour			Poids : 2200
Le 110 ^e jour	Urée : 0,70	Créatinine : 45 mgr	Poids : 1900

Le lapin très malade est exécuté ce jour-là.

Examen histologique des reins

Lésions d'apparence chronique. Présence de cylindres dans les tubes

droits. Les glomésules et les tubes contournés paraissent normaux. Quelques hémorragies interstitielles avec lésions d'endopériartérite. Le tissu interstitiel est augmenté. Il existe par place des îlots de sclérose enserrant les tubes et par place des fibrilles avec réaction embryonnaire (Pr. Rathery).

Discussion

L'étude de ces deux observations de néphrite bismuthique prolongée est très importante. Dans ces deux cas nous assistons à une évolution en deux phases. Durant la première qui dure 42 jours chez R 146 et 105 jours chez R. 136, nous observons une élévation du taux de l'urée variable d'un dosage à l'autre, mais qui atteint 1,30 chez R.146 et 1,50 chez R 136. Durant cette période la créatininémie est normale chez R 146, elle atteint une fois 24 milligrammes chez R 136.

C'est la reproduction expérimentale exacte de ce que nous observons chez l'homme au cours des azotémies initiales.

Dans une deuxième phase qui dure 8 jours chez R 146 et 5 jours chez R 136, on voit la créatininémie s'élever brusquement. Cette élévation est isolée chez R 136, elle est accompagnée d'hypérazotémie uréique chez R 146. Dans les deux cas l'état de l'animal s'aggrave et la mort survient rapidement.

Il est donc hors de doute que chez le lapin atteint de néphrite bismuthique lentement progressive, la signification pronostique de la créatinine est plus exacte que celle de l'urée.

CHAPITRE III

LA CRÉATININÉMIE AU COURS DE LA NÉPHRITE MERCURIELLE EXPÉRI- MENTALE

Nous avons obtenu des néphrites mercurielles en injectant à l'animal du benzoate de mercure. Pour obtenir une néphrite aiguë la dose nécessaire est de $1/8$ de centigramme de benzoate de mercure par kilogramme de poids en injection quotidienne. Pour obtenir une néphrite prolongée on peut utiliser la même dose en injections trihebdomadaires (Pasteur-Vallery Radot et Dérot)¹. Nous avons employé des doses variées en nous servant comme base des doses précédentes de façon à réaliser des survies différentes.

Nos expériences portent sur 5 cas avec 4 résultats utilisables. Les résultats obtenus sont comparables à ceux que nous a donné la néphrite bismuthique ; mais la sensibilité individuelle des animaux joue ici un rôle très grand.

Quoiqu'il en soit en modifiant les doses nous avons pu faire varier la durée de l'intoxication de 4 à 20 jours
Nos résultats sont les suivants :

1. Ces travaux feront prochainement l'objet d'une note à la Société de Biologie.

Observation N° 19

Lapin R. 53. Injections quotidiennes de 4/20 de benzoate de mercure. Les injections sont commencées le 31 août et terminées le 3 septembre.

Avant les injections :

Urée : 0,50 Créatinine : 14 mgr Poids : 1200

Le lapin est trouvé mort le 5^e jour après avoir reçu 4 injections. Expérience inutilisable.

Examen histologique des reins

Tuméfaction de l'épithélium tubulaire, les noyaux cellulaires sont intacts; rares cylindres hyalins congestion modérée de la corticale; les glomérules sont normaux.

Observation N° 20

Lapin R. 52. Injections quotidiennes de 5/20 de benzoate de mercure. Les injections sont commencées le 21 août et terminées le 29 août.

Avant les injections :

Urée : 0,30 Créatinine : 15 mgr Poids : 1790

Le 6^e jour Urée : 0,15 Créatinine : 20 mgr

Le 9^e jour Urée : 1,75 Créatinine : 19 mgr.

Le lapin est exécuté ce 9^e jour après avoir reçu 8 injections.

Examen histologique des reins.

Glomérules intacts :

Epithélium tubulaire tuméfié; quelques tubes sont dilatés; d'autres sont normaux.

Observation N° 21

Lapin R. 51. Injections quotidiennes de 5/20 de benzoate de mercure. Les injections sont commencées le 17 juillet et terminées le 17 août.

Avant les injections :

Urée : 0,40 Créatinine : 20 mgr. Poids : 2200

Le 5^e jour Urée : 0,45 Créatinine : 23 mgr.

Le 12^e jour Urée : 0,50 Créatinine : 16 mgr.

Le 22^e jour Urée : 1,00 Créatinine : 21 mgr.

Le 29^e jour Urée : 1,20 Créatinine : 30 mgr.

Le 32^e jour Urée : 1,70 Créatinine : 37 mgr.

Le lapin succombe ce même jour après avoir reçu 32 injections.

Examen histologique des reins

Rein très peu touché. Tuméfaction homogène de l'épithélium des tubes; glomérules normaux; pas de cylindres.

Observation N° 22

Lapin R. 39. Injections trihebdomadaires de 8/20 de benzoate de mercure. Les injections sont commencées le 10 juin et terminées le 112^e jour.

Avant les injections :

Urée : 0,44 Créatinine : 10 mgr. Poids : 2100

3^e jour Urée : 0,27 Créatinine : 14 mgr.

7^e jour Urée : 0,95 Créatinine : 13 mgr.

Le 7^e jour la dose est ramenée à 4/20, l'animal supportant mal une dose plus forte.

13 ^e jour	Urée : 0,83	Créatinine : 12 mgr.	
20 ^e jour	Urée : 1,23	Créatinine : 23 mgr.	
24 ^e jour	Urée : 0,50	Créatinine : 11 mgr.	
28 ^e jour	Urée : 0,50	Créatinine : 19 mgr.	
42 ^e jour	Urée : 0,70	Créatinine : 20 mgr.	
49 ^e jour	Urée : 0,41	Créatinine : 16 mgr.	
66 ^e jour	Urée : 0,66	Créatinine : 18 mgr.	
78 ^e jour	Urée : 0,15	Créatinine : 15 mgr.	
82 ^e jour	Urée : 0,30	Créatinine : 20 mgr.	Poids : 2500
90 ^e jour	Urée : 0,25	Créatinine : 25 mgr.	

A partir du 92^e jour l'animal reçoit une dose quotidienne de 1 cc.

98 ^e jour	Urée : 0,30	Créatinine : 15 mgr.	
108 ^e jour	Urée : 0,25	Créatinine : 90 mgr.	Poids : 2300
112 ^e jour	Urée : 1,00	Créatinine : 40 mgr.	Poids : 1200

L'animal a succombé le 118^e jour.

Examen histologique des reins

Glomérules intacts

Les tubes présentent diverses altérations : Tuméfaction simple de l'épithélium. Desquamation de cet épithélium qui ne subsiste que sous forme de débris dans la lumière du tube. Présence de très nombreux cylindres volumineux entièrement calcifiés dans les tubes distendus réduits à leur paroi conjonctive. Quelques cylindres hyalins.

Congestion marquée de la corticale.

Observation N° 23

Lapin R. 36. Injections trihebdomadaires de 8 10 de benzoate de mercure. Les injections sont commencées le 10 juin et terminées le 17 août.

Avant les injections :

	Urée : 0,50	Créatinine : 12 mgr.	Poids : 1600
3 ^e jour	Urée : 0,42	Créatinine : 14 mgr.	
6 ^e jour	Urée : 0,82	Créatinine : 15 mgr.	

La dose est rabaissée à 4/20 le 7^e jour.

13 ^e jour	Urée : 0,55	Créatinine : 15 mgr.
20 ^e jour	Urée : 0,75	Créatinine : 19 mgr.
24 ^e jour	Urée : 0,50	Créatinine : 9 mgr.
28 ^e jour	Urée : 0,33	Créatinine : 10 mgr.
42 ^e jour	Urée : 0,45	Créatinine : 16 mgr.,5
49 ^e jour	Urée : 0,43	Créatinine : 15 mgr.
66 ^e jour	Urée : 2,00	Créatinine : 36 mgr.
69 ^e jour	Urée : 2,05	Créatinine : 36 mgr.

Le lapin agonisant est exécuté le 69^e jour.

Examen histologique des reins

Sous la capsule, en plusieurs points, sclérose très nette avec tubes dilatés, sans épithélium ; en un point, un tube dans un îlot scléreux contient un cylindre calcifié. Glomérules normaux. Tubes peu lésés : tuméfaction de leur épithélium.

Discussion

La néphrite mercurielle expérimentale nous a donné les résultats suivants. Le taux de la créatinine sanguine s'est élevé dans 3 cas sur 4. Toute augmentation a fait défaut dans une néphrite aigue ayant duré 9 jours, par contre la créatininémie s'est élevée dans les 3 autres cas où la survie a été respectivement de 32, 118 et 69 jours.

Chez R 51 l'urée et la créatinine sanguines se sont élevées simultanément et les indications données par la créatininémie n'ont pas été plus précises que celles données par l'azotémie uréique. Chez R 39 (qui a survécu 118 jours) et R 36 (qui a survécu 69 jouts) nous observons par contre une évolution comparable à celle que nous avons obtenue dans les néphrites bismuthiques prolongées. Durant une 1^e période qui est de 108 jours chez R 39 et de 66 jours chez R 36, l'urée sanguine présente une élévation variable d'un jour à l'autre, qui atteint 1gr, 23 chez R 39 et 0,82 chez R 36. La créatininémie est normale ou peu élevée (23 mgr. chez R 39). C'est une période d'azotémie dissociée bien tolérée par l'animal.

Dans une 2^e période qui dure 3 jours chez R 36 et 10 jours chez R 39 la créatinine sanguine s'élève et l'état de l'anumal s'aggrave rapidement jusqu'à la mort.

Nous pouvons donc conclure que chez le lapin atteint de néphrite mercurielle subaigue ou chronique, le taux de la créatininémie fournit des renseignements plus précis que le taux de l'azotémie uréique.

CHAPITRE IV

LA CRÉATININÉMIE AU COURS DE LA NÉPHRITE PROVOQUÉE PAR L'INJECTION DE TOXINE DIPHTÉRIQUE.

Nous avons recherché dans un troisième groupe d'expériences, quelles étaient les variations de la créatininémie au cours d'une néphrite toxinique. Sur les conseils de notre Maître le Professeur Rathery, nous avons utilisé la toxine diphtérique. La toxine employée était préalablement diluée au 1/150 et injectée à la dose de 1 cc de (cette solution) par kilogramme de poids pour obtenir une néphrite aiguë, et à la dose de 2/3 de cc par kilogramme de poids pour obtenir une néphrite plus prolongée. Les résultats ont été les suivants :

Onservation N° 24

Lapin R. 63. Injections quotidiennes de 1cc.,2 de toxine diphtérique diluée au 1/150. Les injections sont commencées le 31 août et terminées le 4 septembre.

Avant les injections :

Urée : 0,30	Créatinine : 15 mgr	Poids : 1800
Le 6 ^e jour Urée : 0,40	Créatinine : 20 mgr.	Poids : 1050

Le lapin est très mal et présente une paralysie du train postérieur. Il est exécuté ce même jour après avoir reçu 5 injections.

Examen histologique des reins

Tuméfaction épithéliale diffuse avec légère hypertrophie du glomérule qui remplit l'espace capsulaire pas de cylindres ; pas d'altérations évidentes des tubes.

Observation N° 25

Lapin 61. Injections quotidiennes de 2cc de toxine diphtérique diluée. Les injections sont commencées le 20 août. Survie de 4 jours.

Avant les injections :

Urée : 0,15	Créatinine : 13 mgr.	Poids : 2000
Le 4 ^e jour Urée : 4,10	Créatinine : 35 mgr.	Poids : 1800

Le lapin est exécuté ce jour après avoir reçu 3 injections.

Examen histologique des reins

Rein peu touché, quelques flots de cytolysé protoplasmique deuxième des tubes contournés.

Observation N° 26

Lapin R. 62. Injections quotidiennes de 3/4 de cc. de toxine diphtérique diluée. Les injections sont commencées le 20 août. Survie de 7 jours.

Avant les injections :

Urée : 0,35	Créatinine : 12 mgr.	Poids : 1500
Le 3 ^e jour Urée : 1,10	Créatinine : 17 mgr.	
Le 7 ^e jour Urée : 2,50	Créatinine : 45 mgr.	Poids : 1250

Le lapin est exécuté ce jour, agonisant, après avoir reçu 6 injections. A l'autopsie on ne trouve pas d'oedème.

Examen histologique des reins

Quelques ilots de cytolysé protoplasmique deuxième et troisième des tubes contournés

Observation N° 27

Lapin R. 64. Injections quotidiennes de 1 cc.,4 de toxine diphtérique diluée au 1/150. Les injections sont commencées le 31 août. Survie de 5 jours.

Avant les injections :

Urée : 0,30	Créatinine : 19 mgr.	Poids : 1400
Le 5 ^e jour Urée : 4,02	Créatinine : 75 mgr.	Poids : 1100

Le lapin est très mal et est exécuté ce même jour après avoir reçu 5 injections.

Examen histologique des reins

Rein : Tubes : légère tuméfaction de l'épithélium, cylindres hyalins
Autour de quelques vaisseaux : amas de lymphocytes.

Observation N° 28

Lapin R. 71. Injections quotidiennes de 1cc. toxine diluée au 1/150^e. Les injections sont commencées le 8 septembre.

Le 8 septembre :

Urée : 0,50 Créatinine : 11 mgr. Poids : 1400

Le lapin est trouvé mort le 9 septembre après avoir reçu une seule injection.

Examen histologique.

Rein : Congestion marquée, quelques flots de cytolyse deuxième des tubes contournés.

Observation N° 29

Lapin R. 72. Injections quotidiennes de 1cc.,35 de toxine diluée au 1/150. Les injections sont commencées le 8 septembre. Survie de 16 jours.

Avant les injections :

	Urée : 0,40	Créatinine : 11 mgr.	Poids : 1800
Le 2 ^e jour	Urée : 0,40	Créatinine : 12 mgr.	Poids : 1800
Le 4 ^e jour	Urée : 0,50	Créatinine : 12 mgr.	Poids : 1700
Le 6 ^e jour	Urée : 0,60	Créatinine : 10 mgr.	Poids : 1800
Le 9 ^e jour	Urée : 1,30	Créatinine : 21 mgr.	Poids : 1700
Le 13 ^e jour	Urée : 0,70	Créatinine : 37 mgr.	Poids : 1600
Le 16 ^e jour	Urée : 2,00	Créatinine : 30 mgr.	Poids : 1300

Le lapin est exécuté le 16^e jour après avoir reçu 16 injections.

Examen histologique des reins

Rein subnormal : légère tuméfaction de l'épithélium tubulaire dans la corticale.

Observation N° 30

Lapin R. 81. Injections quotidiennes de 2cc.,5 de toxine diluée au 1/150. Les injections sont commencées le 14 septembre. Survie de 15 jours.

Avant les injections :

	Urée : 0,30	Créatinine : 15 mgr.	Poids : 2500
Le 4 ^e jour	Urée : 0,50	Créatinine : 20 mgr.	
Le 6 ^e jour	Urée : 0,66	Créatinine : 39 mgr.	
Le 8 ^e jour	Urée : 0,55	Créatinine : 33 mgr.	
Le 10 ^e jour	Urée : 0,25	Créatinine : 30 mgr.	Poids : 1800
Le 12 ^e jour	Urée : 0,76	Créatinine : 74 mgr.	Poids : 1900
Le 14 ^e jour	Urée : 0,70	Créatinine : 85 mgr.	Poids : 1900

Le lapin succombe le 15^e jour.

Examen histologique des reins

Légère congestion de la corticale aucune altération glomérulo-tubulaire.

Observation N° 31

Lapin R. 82. Injections quotidiennes de 2cc. de toxine diluée au 1/150. Les injections sont commencées le 22 septembre. Survie de 9 jours.

Avant les injections :

	Urée : 0,40	Créatinine : 15 mgr.	Poids : 2000
Le 3 ^e jour	Urée : 0,60	Créatinine : 26 mgr.	Poids : 2000
Le 5 ^e jour	Urée : 0,80	Créatinine : 33 mgr.	Poids : 2200
Le 8 ^e jour	Urée : 0,90	Créatinine : 37 mgr.	Poids : 1700

Le lapin est sacrifié le 9^e jour après avoir reçu 9 injections.

Examen histologique des reins

Légère tuméfaction de l'épithélium du tube contourné. Augmentation de volume du glomérule; éléments normaux.

Observation N° 32

Lapin R. Angora. Injections quotidiennes de 1 cc. de toxine .Les injections sont commencées le 9 septembre. Survie de 13 jours.

Avant les injections :

	Urée : 0,30	Créatinine : 15 mgr.	Poids : 1500
Le 3 ^e jour	Urée : 0,40	Créatinine : 12 mgr.	Poids : 1600
Le 6 ^e jour	Urée : 0,35	Créatinine : 13 mgr.	Poids : 1600
Le 9 ^e jour	Urée : 1,00	Créatinine : 21 mgr.	Poids : 1500
Le 13 ^e jour	Urée : 0,70	Créatinine : 20 mgr.	Poids : 1300

Le lapin est sacrifié le 13^e jour après avoir reçu 13 injections.

Examen histologique des reins

Rein normal.

Discussion

L'ensemble des résultats obtenus permet l'établissement du tableau suivant où nous groupons les chiffres. terminaux d'azotémie uréique et de créatininémie.

	Urée	Créatinine	Survie
R 63	0,40	20 mgr	6 jours
R 61	4,10	35 —	4 jours
R 62	2,50	45 —	7 jours
R 64	4,02	75 —	6 jours
R 72	2,00	30 —	16 jours
R 81	0,70	85 —	15 jours
R 82	0,90	37 —	9 jours
R Angora	0,70	20 —	13 jours

Dans tous ces cas l'urée et la créatinine ont subi une élévation parrallèle. Le début de cette augmentation s'est fait simultanément dans la plupart des cas. Les renseignements pronostiques donnés par l'urée et par la créatininémie sont du même ordre dans 6 cas sur 8. Ceux que nous a donnés le taux de la créatinine ont été meilleurs que ceux que nous a donnés le taux de l'urée chez R 81 R 82.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

Les conclusions de notre expérimentation sont les suivantes :

L'hypercréatininémie peut être obtenue expérimentalement par divers procédés : Néphrectomie double, Ligature des 2 uretères, Néphrites mercurielle ou bismuthique, Néphrite diphtérique.

Après la Néphrectomie bilatérale et la ligature des 2 Uretères et au cours des Néphrites aiguës toxiques ou toxiniques, la créatinine et l'urée sanguine subissent une élévation parallèle.

Au cours des Néphrites subaiguës deux phases successives sont à distinguer :

Une phase d'*azotémie dissociée* avec élévation du taux de l'urée et créatininémie normale.

Une phase d'*azotémie totale* avec élévation du taux de l'urée et de la créatinine sanguines.

La première phase peut durer plusieurs semaines sans que l'état général de l'animal paraisse altéré.

Au cours de la deuxième phase l'état général s'aggrave rapidement et la mort survient en quelques jours.

C'est donc l'apparition de l'hypercréatininémie plus que celle de l'hyperazotémie uréique qui fait le pronostic de la néphrite expérimentale à évolution prolongée du lapin.

Conclusions

CONCLUSIONS

Les conclusions de notre étude porteront sur le dosage, le métabolisme, la clinique et l'expérimentation.

I. — Dosage.

1°/ — La Méthode de Folin permet un dosage simple, pratique et très suffisamment précis de la Créatinine dans le Sang.

2°/ — Ce dosage doit porter soit sur le sérum ou le plasma isolé, soit sur le plasma d'une part et les globules d'autre part. Le dosage sur le sang total est à rejeter car le taux de la Créatinine globulaire varie considérablement d'un cas à l'autre et nous ne pouvons pas prévoir ces variations qui ne sont pas toujours parallèles à celles de la Créatinine plasmatique. En outre la teneur en globules varie suivant les échantillons de sang envisagés.

3°/ — A l'état physiologique le taux de la Créatinine dans le sérum ou le plasma atteint rarement et ne dépasse jamais 20 milligrammes par litre.

A l'état pathologique ce taux a pu s'élever jusqu'à 400 milligrammes dans un de nos cas.

II. — Métabolisme.

En ce qui concerne le métabolisme de la créatine et de la créatinine nous n'apportons pas de faits nouveaux mais une synthèse des très nombreux travaux touchant cette importante question de chimie biologique.

1° — La créatinine est un produit de déchet azoté éliminé par les reins.

2° — La créatinine dérive de la créatine qui est répartie dans l'organisme sous au moins deux formes : la créatine tissulaire, la créatine musculaire. Celle-ci est combinée au phosphore pour former le Phosphagène.

3° — L'organisme est capable de retenir et de fixer jusqu'à un taux donné la créatine ingérée avec l'alimentation ou élaborée aux dépens des acides aminés et des bases puriques. Au-delà de ce taux limite l'organisme est saturé et l'excès de créatine est éliminé à l'état de créatine ou de créatinine. Les organes qui fixent la créatine sont les muscles et le foie.

III. — Clinique.

1° — L'hypercréatininémie traduit d'une manière constante une insuffisance fonctionnelle ou organique des reins.

2° — Dans les néphrites le taux de la Créatinine ne commence à s'élever qu'après celui de l'urée sanguine. En cas de régression de l'azotémie c'est le taux de la Créatinine qui s'abaisse tout d'abord.

3°/ — La rétention de la Créatinine ne semble pas être la cause des symptômes constatés au cours de l'Azotémie. Cette rétention peut être tout à fait latente pendant un temps plus ou moins long.

4°/ — Au cours des Néphrites aiguës et subaiguës le taux de la Créatinine sanguine n'a pas plus de signification pronostique que le taux de l'Urée. Les deux rétentions coexistent en règle et toutes deux peuvent également régresser quel que soit par ailleurs le taux atteint. Dans les Urémies des Urinaires l'hypercréatinémie peut également régresser dans certains cas.

5°/ — Dans les Néphrites chroniques Azotémiques existe une période initiale où seule l'Urée est retenue ; cette azotémie dissociée est susceptible de régresser sous l'influence du régime hypoazoté.

6°/ — Au cours des grandes azotémies du mal de Bright, les taux de l'Urée et de la Créatinine sanguine s'élèvent en règle parallèlement. En cas de rétention dissociée ce serait le taux de la Créatinine qui plus que celui de l'Urée réglerait le pronostic. Toute rétention de Créatinine qui à plusieurs examens successifs dépasse 50 mgrs. comporte à plus ou moins brève échéance un pronostic mortel.

7°/ — La rétention de la Créatinine ne s'observe pas au cours des affections hépatiques pures. Son apparition semble indiquer une participation rénale au cours de la maladie.

8°/ — Au cours des Asystolies l'on peut observer

soit une élévation isolée du taux de l'urée sanguine, soit une rétention portant à la fois sur la créatinine et l'urée. La seconde éventualité indique le plus souvent une lésion rénale organique.

IV. — **Expérimentation.**

1°/ — Au point de vue expérimental la Créatininémie s'élève au cours des ligatures de l'uretère et des néphrectomies bilatérales ainsi qu'au cours des néphrites aiguës expérimentales toxiques ou toxiniques.

2°/ — Au cours des Néphrites subaigues expérimentales le taux de la créatinine ne s'élève que d'une manière tardive et son élévation précède de peu la mort de l'animal.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN ET BUADZE. — « Die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Purinstoffwechsels ». *Med. Klin.* 25, pp. 11-12, 4 janvier 1929.
- « Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus », *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, LXV, pp. 1.26, 1929.
- « Weitere Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus » *Ztschr. f. d. ges. Exp. Med.*, LXVI, pp. 635-652. 1929.
- « Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels », *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, LXIX, pp. 561-576. 1930.
- « Weiterer Beitrag zum Problem der Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.* CLXXXIX, pp. 65-79, 1930.
- ANDERSON ET BOSWORTH — « The utilization of inosite in the animal organism. — The effect of inosite upon the metabolism of Man ». *J. Biol. Chem.*, T. XXV, p. 399.
- ANDO. — « Ricerche sulla natura del processo di trasformazione della creatina in creatinina ». *Arch. di. Fisiol.*, XX, mai-juin 1922.
- ANNES DIAS. — *Liccoes de clinica Medica* (Porto-Alegre), 1922, un volume.
- ARNOLD (R.) ET GLEY (P.). — « Renforcement de l'action vaso-constrictive de l'adrénaline par la créatine et la créatinine ». *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, xcii, pp. 1415-1416, 29 mai 1925.
- BAUMANN ET MARKER. — « Origine of the Creatine ». *J. Biol. Chem.*, xxii, p. 49.
- BAUMANN ET HINES. — « Determination of creatine in muscle ». *J. Biol. Chem.*, T. xxiv, p. 39.
- BAUMANN ET INGVALDSEN. — « The determinatin of creatine in muscle ». *J. Biol. Chem.*, T. xxv, p. 194.
- BAUMANN ET HINES. — « The origin of creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. xxxi, p. 549, 1917.

- BAUMANN ET HINES. — « The origin of creatine ». *J. Biol. Chem.* T. xxxv, p. 75.
- BAUMANN ET INGVALDSEN. — « An oxydation product of the creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. xxxv, p. 277.
- BASTEDO (G.-M.). ET IRWING — « The inorganic — phosphorus of frog muscle in relation to lactacidogen and phosphocreatine ». *Am. J. Physiol.*, LXXXVI, pp. 505-519, Octobre 1928.
- BENEDICT. — « The preparation of creatine and creatinine from urine ». *J. Biol. Chem.*, T. xviii, p. 183, 1914.
- BENEDICT ET OSTERBERG. — « Studies in creatine and creatinine metabolism. On the origin of urinary creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. xviii, p. 195, 1914.
- « Studies in creatine and creatinine metabolism. The metabolism of creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. lvi, pp. 229-252, Mai 1923.
- BEHRE ET BENEDICT. — « Studies in creatine and creatinine metabolism. On the question of the occurrence of creatinine and creatine in blood ». *J. Biol. Chem.*, T. lii, p. 11, 1922.
- BISCHOFF, SAHYUN ET LONG. — « Guanidine structure and hypoglycemia ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXI, p. 325, 1929.
- BLAU (N.-F.). — « The estimation of creatinine in the presence of acetone and diacetic acid. » *J. Biol. Chem.*, T. XLVIII, p. 105.
- BOLLMAN. — « The influence of protein metabolism on the conversion of creatine to creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXV, p. 169.
- BOUKOVALA. — « Contribution à l'étude physio-pathologique de la créatinémie. Thèse de Montpellier, 22 mars 1924.
- BRAND, HARRIS, SANDBERG ET LASKER. — « Further Studies on the origin of creatine ». *Am. J. Physiol.*, T. xc, p. 296, 1929.
- BRENTANO (C.). — « Untersuchung über die Entstehung der Kreatinurie. Die Beziehungen zwischen Kreatinurie und Muskelglykogen ». *Arch. Exper. Path. u. Pharmacol.* clv, p. 21, nov. 1930.
- BURGER (M.). — « Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel des Menschen und seine Störungen ». *Klin. Wchnschr.*, pp. 33-35, 1^{er} janvier 1923 et pp. 87-90, 8 janvier 1923.
- CANTINIEAUX. — « De l'existence d'une constante dans l'excrétion rénale de la créatinine », Société Belge de Biologie, 13 octobre 1923, in. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1923, p. 848, T. LXXXIX.
- CARNOT GÉRARD ET M^{lle} MOISSONNIER. — « Résultats différents des dosages par l'Hypobromite et le Xanthidrol chez les grands azotémiques ». *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, LXXXII, p. 1136, 8 novembre 1919.
- CARNOT GÉRARD ET RATHERY. — « A propos de l'azote résiduel du sang dans les néphrites ». *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, LXXXIV, p. 83, 15 janvier 1921.
- CATHCART, HENDERSON, PATON. — « On the creatin content of skeletal muscle in degeneration following denervation ». *J. Physiol.*, 1918 1919, T. LII, p. 70.

- CHAGE ET MYERS. — « The value of recent laboratory tests in the diagnosis and treatment of nephritis ». *J. A. M. A. Ass.*, 1916, n° 13, p. 929.
- CHANUTIN. — « A Study of the effect of creatine on growth and its distribution in the tissues on normal rats ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXV, p. 549.
- CHANUTIN ET BEARD. — « A Study on the effect of Feeding Creatine on growth and its distribution in the liver and muscle of normal mice ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXVIII, p. 167.
- CHANUTIN ET SILVETTE. — « A Study of creatine metabolism in the nephrectomized white rat ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXV, p. 179, 1929.
- CHANUTIN. — « Studies on the creatine and nitrogen content of the whole Rat after the feeding of a variety of diets and after nephrectomy ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXIX, p. 765, 1931.
- CHANUTIN ET SHEARER. — « The effect of Fasting on the creatine and nitrogen content of the body and muscle of the white rat ». *J. Biol. Chem.*, vol. XCI, p. 475, 1931.
- COX (G.-J.) ET ROSE (W.-C.). — « Can Purines, creatinine or creatine replace histidine in the diet for purposes of growth? ». *J. Biol. Chem.*, T. LXVIII, p. 769.
- CUTTER ET MORSE. — « Studies in the metabolism of children. The excretion of creatinine and of creatine in acute nephritis ». *Am. J. Dis. Child*, XI, p. 326, mai 1916.
- CRISTOL. — « Recherches sur les théories de Chabanier relatives aux néphrites chroniques ». *Soc. des Sciences Med. et Biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 27 novembre 1925.
- DEFFINS. — *Les corps créatiniques urinaires*, Thèse Paris, 1919.
- DENIS. — « A note on the diurnal variations in creatine excretion ». *J. Biol. Chem.*, T. XXIX, p. 447.
- DENIS ET KRAMER. — « The influence of protein intake on creatine excretion in children ». *J. Biol. Chem.*, T. XXX, p. 189.
- DENIS. — « The influence of the protein intake on the excretion of creatine in man ». *Jour. Biol. Chem.*, T. XXX, p. 47, 1917.
- DENIS ET MINOT. — « The production of creatinuria in normal adults ». *J. Biol. Chem.*, T. XXXI, p. 559, 1917.
- DENIS ET MINOT. — « Creatinuria and Acidosis ». *J. Biol. Chem.*, T. XXXVII, p. 245.
- DENIS, TALBOT ET MINOT. — « Non Protein nitrogenous constituents of human milk ». *J. Biol. Chem.* T. XXXIX, p. 47.
- DENIS. — « The influence of the protein intake on the excretion of creatine in man ». *J. Biol. Chem.*, T. XXX, p. 47.
- DENIS. — « The non protein organic constituents in the blood of marine fish ». *J. Biol. Chem.*, T. LIV, p. 693, 1922.
- DOX (A.-W.) ET YODER (L.). — « Esterification of creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. LIV, p. 671.

- DULIÈRE (W.). — « Recherches sur le Phosphagène ». *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, T. xcvi, pp. 1253-1254, 4 mai 1928.
- EADIE (G.-S.) ET HUNTER (A.). — « The apparent dissociation constants of creatine and creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. lxxvii, pp. 237-244, janvier 1926.
- EDGAR ET WAKEFIELD. — « Cinétique de la transformation de la créatine en créatinine dans les solutions d'acide chlorhydrique ». *Bull. Soc. Chim. de France*, janvier 1924.
- EDGAR (G.). — « Preparation and comparison of standards for the estimation of creatine and creatinine ». *J. Biol. Chem.* T. lvi, p. 1.
- EDGAR ET HINEGARDNER. — « The preparation of creatinine from creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. lvi, p. 881.
- EICHELBERGER (M.). — « The effect of light on creatinine and creatine excretion and basal metabolism ». *J. Biol. Chem.*, T. lxxix, p. 17.
- ENGELHARDT ET PARSHIN. — « Beziehungen zwischen Phosphorsäure und Kohlenhydratstoffwechsel in der isolierten Leber ». *Biochem. Ztschr.*, ccviii 208, p. 221.
- FEIGL. — « Ueber das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken : I' Mitteilung ». *Biochem. Zeitschr.* T. lxxxii, pp. 74-80, 1917.
- « Ueber das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken II Mitteilung ». *Biochem. Zeitschr.*, lxxxiv, p. 264, 1917.
- « Ueber das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken III Mitteilung ». *Biochem. Zeitschr.* lxxxvi, pp. 1, 22. 1918.
- « Ueber das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken IV Mitteilung. » *Biochem. Zeitschr.*, cv, pp. 255-281. 1920.
- FEINBLAT (H.-M.). — « Creatininemia based upon a study of fifteen hundred Blood chemical analyses ». *Am. J. M. Sc.*, clxxvi, pp. 249-256, août 1923.
- FEINSCHMIDT (O.) ET FERDMANN (D.). — « Die Einwirkung von Adrenalin auf den Kreatinphosphor — säuregehalt der Muskeln ». *Biochem. Ztschr.*, ccv, pp. 325-328, 1929.
- FISKE (C.-H.) ET SUBBAROW (Y.). — « Phosphocréatine ». *J. Biol. Chem.*, lxxxii, pp. 629-679, mars 1929.
- FOLIN. — « Beitrag zur Chemie des Kreatins im Harne ». *Ztschr. f. Phys. Chem.*, T. xli, p. 223, 1904.
- FOLIN. — *Hammarstens Festschrift Upsala*, T. I. 1906.
- FOLIN (OTTO) ET DENIS (W.). — Boston M. et S. J., 1913, vol. clxxix, p. 467, 25 septembre.
- FOLIN. — « On the preparation of creatine creatinine and standard creatinine solution ». *J. Biol. Chem.*, T. xvii, p. 463, 1914.

- « On the determination of creatinine and creatine in urine ». *J. Biol. Chem.*, T. xvii, p. 469, 1914.
- « On the determination of creatinine and creatine in blood milk and tissues ». *J. Biol. Chem.*, T. xvii, p. 475, 1914.
- FOLIN ET DENIS. — « On the creatinine and creatine content of blood ». *J. Biol. Chem.*, T. xvii, p. 487, 1914.
- « Protein metabolism from the stand point of blood and tissue analysis. An interpretation of creatin and creatinine in relation to animal metabolism ». *J. Biol. Chem.*, T. xvii, p. 493, 1914.
- FOLIN (O.) ET DOISY (E.-A.). — Impure Picric Acid as a source of error in creatine and creatinine determinations. *J. Biol. Chem.*, pp. 28-349, janvier 1917.
- Fonteyne (P.) et Ingelbrecht (P.). — « Étude sur la teneur du sang en créatine et en créatinine chez l'homme normal et chez l'homme malade ». *Ann. de Méd.*, T. xiv, pp. 470-500, décembre 1923.
- Fonteyne et Ingelbrecht. — « L'existence d'un coefficient créatininosecrétoire pour le rein », Soc. Belge de Biologie, 24 février 1923 in *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, T. LXXXVIII, p. 624.
- Fonteyne et Ingelbrecht. — « L'existence d'un coefficient créatininosecrétoire chez le chien », Soc. Belge de Biologie, 28 avril 1923 in *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, T. LXXXVIII, p. 1203-1293
- FORSBACH. — « Kreatininauscheidung bei Krankheiten ». *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol.*, pp. 58-113, 1907.
- FRONTALI. — « Ricerche sulla creatinina patologica nell' età infantile ». *Riv. di Clin. Pediat.*, Firenze, p. 577, 1924.
- GAEBLER (O.-H.). — « The Decomposition of Creatinine with Baryta ». *J. Biol. Chem.*, T. Lxix, pp. 613-624, août 1926.
- GAEBLER (O.-H.) ET KELTCH (A.-K.). — « On the nature of blood creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. Lxxvi, pp. 337-359, février 1928.
- GAMBLE (J.-L.) ET GOLDSCHMIDT (S.). — « A Study of creatinuria in infants. Relation of protein intake to urinary creatine ». *J. Biol. Chem.*, p. 215, T. xl.
- GAMBLE (J.-L.) ET GOLDSCHMIDT (S.). — « A Study of creatinuria in infants. Relation of creatinuria to acidosis the elimination of ingested creatine and creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. xl, p. 199.
- GAVRILA, VIOR ET RAMNEANTZU. — « La créatininémie et la créatinémie dans quelques états pathologiques. » *Compt. Rend. Soc. Biol.*, T. c, pp. 381-383, 8 février 1929.
- « La créatininémie et la créatinémie chez l'homme normal ». *Compt. Rend. Soc. Biol.*, T. c, p. 380, 8 février 1929.
- GETTLER ET BAKER. — « Microanalysis in Human Blood ». *J. Biol. Chem.*, T. xxv, p. 216.
- GETTLER. — « Factors involving the accuracy of creatinine determinations in human blood ». *J. Biol. Chem.*, 1917, T. xxix, p. 47.

- GIBSON ET MARTIN. — « Some observations on creatine formation in a case of progressive pseudohypertrophic muscular dystrophy ». *J. Biol. Chem.*, T. II, p. 319.
- GORODISSKY (M^{lle} H.) — « Ueber die anaerobe Resynthese von Phosphokreatin nach der Reizung isolierter Froschmuskeln ». *Ztschr. f. Phys. Chem.*, CLXXV, pp. 261-291, 1928.
- GRADWOHL (R.-B.-H.) ET BLAIVAS (A.-J.). — « *Blood chemistry and Nephritis — The newer methods of blood and urine chemistry*, p. 275, Saint-Louis, 1920.
- GREENWALD ET MAC GUIRE. — « The estimation of creatinine and of creatine in the blood. » *J. Biol. Chem.*, T. XXXIV, p. 103, avril 1918.
- GREENWALD (I.) ET GROSS (J.). — A note on rubidium and caesium creatinine picrates ». *J. Biol. Chem.*, T. LIX, pp. 613-614, avril 1924.
- GERENWALD (I.) ET GROSS (J.). — « The chemistry of Jaffe's reaction for creatinine. A red tautomer of creatinine picrate ». *J. Biol. Chem.*, T. LIX, pp. 601-612, avril 1924.
- GREENWALD (I.). — « The chemistry of Jaffe's Reaction for creatinine. — The isolation of the red compound ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXX, pp. 103-106, nov. 1928.
- The chemistry of Jaffe's Reaction for creatinine. A compound of picric acid with two molecules of creatinine. Its combinations with acid and alkali » *J. Biol. Chem.*, T. LXXXVI, p. 333, mars 1930.
- « The chemistry of Jaffe's reaction for creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXVII, pp. 539-546, mai 1928.
- GRINDLEY (H.-S.) ET WOODS (H.-S.). — « The chemistry of Folin's. Methods for the determination of creatinin and creatin in meats and theirs products ». *J. Biol. Chem.*, T. II, p. 309, 1906-1907.
- GROSS (E.-G.) ET STEENBOCK (H.). — « Creatinuria. Arginine and cystine as precursors of creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. XLVII, p. 33, juin 1921.
- GROSS ET STEENBOCK. — Creatinuria. The effect of thyroid feeding upon creatinuria ». *J. off. Biol. Chem.*, T. XLVII, pp. 45-52.
- GRUAT ET RATHERY. — « Les variations de la teneur du sang en azote uréique, azote total et azote résiduel chez les urémiques ». *Compt. Rend. de Soc. de Biol.*, T. LXXXIII, p. 766, 29 mai 1920.
- HAHN ET SCHAFFER. — « Ueber die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin ». *Ztschr. F. Biol.* T. LXXX, p. 193, 1924. — T. LXXXVIII, p. 91. 1923.
- HAHN ET BARKAN. — « Ueber die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin ». *Ztschr. f. Biologie*. 1920, T. LXXII, I. Mitt., pp. 26-36. 2. Mitt., pp. 305-312.
- HAMMETT. — « Creatin and muscle tonus in Man ». *J. A. M. A.*, T. LXXVI, p. 502, 1921.
- « Creatinine and creatine in muscle extracts. The influence of the reaction of the medium on the creatinine creatine balance in incubated extracts of muscle tissue of the albino rat ». *J. Biol. Chem.*, T. XLVIII, p. 133.

- HAMMETT (F.-S.). — « Studies of the thyroïd apparatus. The influence of parathyroïd and thyroïd tissue on the creatinine creatine balance in incubated extracts of muscle tissue of the albino rat ». *J. Biol. Chem.*, T. XLVIII, p. 143.
- « Creatinine and creatine in muscle extracts. A comparaisou of the picric acid and the tungstic acid methods of deproteinization ». *J. Biol. Chem.*, T. XLVIII, p. 127.
- « Creatinine and creatine in muscle extracts. Concerning the formation of creatine from methyl guanidine in muscle ». *J. Biol. Chem.* T. LV, p. 323.
- « Creatinine and creatine in muscle extracts. A comparison of the rate of creatinine formation from creatine in extracts of brain and muscle tissue ». *J. Biol. Chem.*, T. LIX, p. 347.
- HANDELMAN (I.), ROSE (A.) ET SHERWINN (C.-P.). — « Blood changes in the antepartum and the postpartum period of young mothers ». *Arch. Int. Med.*, T. XXXVII, pp. 725-732, mai 1926.
- HARDING ET GAEBLER. — « On the constancy of the creatine creatinine excretion in children on a high protein diet ». *J. Biol. Chem.*, LIV, p. 579, nov. 1922.
- « The influence of the positive nitrogen balance upon creatinuria during growth ». *J. Biol. Chem.*, T. LVII, p. 25.
- HEESCH (O.) ET TSCHERNING (R.). — « Histo hämorenale verteilungs studien 5. Mitteilung (Physiologischer Teil) : Kreatinin ». *Ztschr. f. Klin Med.* T. CIV, pp. 277-293, 1926.
- HENDERSON. — « The guanidin content of muscle in tetania para-tyreo-priva ». *J. Physiol.*, T. LII, p. 1, 1918-19.
- HILL ET MATTISON. — « The effect of creatine on the blood sugar ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXII, p. 679.
- HUNTER. — « The creatine content of the muscles and some others tissues in Fishes ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXI, pp. 513-523, mars 1929.
- HUNTER (A.) ET CAMPBELL (W.-R.). — « The probable accuracy in whole blood and plasma of colorimetric determinations of creatinine and creatine. » *J. Biol. Chem.*, T. XXXII, p. 195, novembre 1917.
- HUNTER ET CAMPBELL. — « A hitherto neglected factor affecting the determination of minute quantities of creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. XXVIII, pp. 335-348, déc. 1916.
- « Placental transmission of creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. XXXIV, p. 5, 1918.
- « The amount and the distribution creatinine and creatine in normal human blood ». *J. Biol. Chem.*, T. XXXIII p. 169, janv. 1918.
- HYDE (E.). ET ROSE (W.). — « Arginine feeding and creatine-creatinine excretion in man ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXXIV, p. 535.
- INOUE. — « Ueber die Entstehung des kreatins im Tierkörper ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. LXXXI, p. 71, 1912.
- JAFFE. — « Ueber den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins », *Ztschr. f. Phys. Chem.*, T. X, p. 381, 1886.

- JAFFE.** — Untersuchungen über die Entstehung des Kreatins in Organismus ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. XLVIII, p. 430, 1906.
- JANNEY ET BLATHERWICK.** — « The quantitative determination of creatine in muscle and other organs ». *J. Biol. Chem.*, T. XXI, p. 567.
- JEANBREAU (E.) ET CRISTOL (E.).** — « Répartition de la créatinine entre les globules et le plasma sanguins ». *Compte-rendu, Soc. Biol.*, p. 7, 13 janv. 1923.
- « La créatininémie normale », *Compte-rendu Soc. de Biol.*, p. 65, 20 janv. 1923.
- « Valeur pronostique de l'hypercréatininémie dans les néphrites azotémiques », *Compte-rendu Soc. Biol.*, p. 595, 10 mars 1923.
- KOPLOWITZ.** — « Bestimmung des Kreatinins und des Kreatins in kleinen Blutmengen *Biochem.* ». *Zeitschr.* CCXI, pp. 475-486, 1929.
- KREBS ET BRIGGS.** — « Blood Studies in normal pregnancy ». *Am. J. Obs. et Gynéc.*, T. V, p. 67, 1923.
- LAUDAT.** — « Le dosage de l'urée dans le sang à l'état normal et au cours des états pathologiques. Résultats comparatifs obtenus par les méthodes à l'hypobromite et au xanthidrol ». *Compt. rend. Soc. Biol.* vol. LXXXIII, p. 730, 15 mai 1920.
- LAUDAT.** — « Etude comparative de la rétention de l'urée et des autres substances azotées dans le sang des Brightiques azotémiques ». *Compte-Rendu Soc. Biol.* vol. LXXXIV, p. 23, 8 janv. 1929.
- LESNE, HAZARD ET LANGLE.** — « Teneur du sang en créatinine chez l'enfant normal et chez l'enfant malade », *Compte Rendu Soc. Biol.*, T. XCII, pp. 23-25, 16 janv. 1925.
- LICKINT (FRITZ).** — « Kann in der allgemeinen diagnostik die Reststickstoff bestimmung durch die Kreatininbestimmung ersetzt werden » *Klin. Wchnschr.*, vol. VII, pp. 2341-2342, 2 déc. 1928.
- LINNEWEH (F.).** — « Ueber fermentativen Abbau des Kreatinins », *Ztschr. f. Biol. Chem.*, T. xc, pp. 109-112, 1930.
- LYMAN ET TRIMBY.** — « The excretion of creatine in creatinine parenterally introduced ». *J. Biol. Chem.* T. XXIX, p. 1.
- MAC CRUDDEN ET SARGENT.** — « The influence of the color from the sodium picrate in the determination of creatinine in blood and urine ». *J. Biol. Chem.*, T. XXVI, p. 527, sept. 1916.
- MAC LAUGHIN (LAURA) ET BLUNT (KATHARINE).** — « Some observations on the creatinine excretion of women ». *J. Biol. Chem.* T. LVIII, p. 285.
- MACCIOTA.** — Sa fisiopatologia dei corpi createnici nel bambino. Sassari G. Gallizzi, 1923.
- MACKLER, OLMSTED ET SIMPSON.** — Phosphocreatinine as a buffer in mammalian muscle. ». *Am. J. Physiol.* xciv, pp. 626-669, sept. 1930.
- MAJOR.** — « The use of creatinine as a test of renal function ». *J. A. M. A.*, T. xxx, pp. 384-385, 1923.

- MARONGIU (MANLIO). — « Il comportamento dei corpi creatinici dopo le narcosi et nelle malattie del fegato et della milza ». *Polislinico* (Sez. Chir), T. xxxiii, pp. 619-640, déc. 1926.
- MARTINEZ (S.) ET DE LAURETIS (G.). — *Riv. Ital. di Ginecol.*, T. vi, pp. 287-320, juil. 1927.
- MELLANBY (ED.). — « Creatine and creatinine », *J. Physiol.* T. xxxvi, p. 447, 1908.
- MENASCI (Raffaello). — « Contributo allo Studio della creatininemia nelle nefriti ». *Polislinico* (Sez. Med.), V. xxxiii, pp. 347-353, 1^{er} juil. 1926.
- MENDEL ET ROSE. — « Experimental Studies on the creatine and creatinine. The role of the carbohydrate in creatine creatinine metabolism ». *J. Biol. Chem.*, T. x, p. 213, déc. 1911.
- MEYER (E. C.). — « Ueber Kreatin und Kreatininausscheidung bei Krankheiten ». *Deutsches Arch. f. Klin. Med*, pp. 134-219, nov. 1920.
- MEYER BODANSKY. — « Creatine in Human Muscle ». *J. Biol. Chem.*, T. xci, p. 146, 1931.
- MEYERHOF ET NACHMANSOHN. — « Ueber die Synthese der Kreatinphosphorsäure im lebenden Muskel ». *Bioch. Zeitschr.*, B. ccxxii, pp. 1, 20, 1930.
- MITCHELL ET HAMILTON. — « The biochemistry of the aminoacids ». *American Chem. Soc. Monograph.*, n° 48, New-York, 1929.
- MOREAU (E.) ET DIAMANT (J.). — « Diagnostic et Pronostic des Néphrites urémigènes par le dosage clinique de la créatinine dans le sang ». *Progrès Méd.*, V. xxxviii, pp. 341-342, 7 juil. 1923.
- MORRIS (L.). — « Creatinine and creatine determinations ». *J. Biol. Chem.*, T. xxi, p. 201.
- MORGULIS (S.). — « A note on the creatine creatinine excretion during fasting ». *J. Biol. Chem.*, Vol. Lxxxiii, p. 299, 1929.
- MYERS (V.C.) ET FINE (M.S.). — « Non protein nitrogenous compounds of blood in nephritis with special reference to creatinine and uric acide ». *J. Biol. Chem.*, T. xx, p. 391, mars 1915.
- « The presence of creatinine in muscle ». *J. Biol. Chem.*, T. xxi, p. 383.
- « The metabolism of creatine and creatinine. The relationship between creatine and creatinine in autolyzing tissue ». *J. Biol. Chem.*, T. xxi, p. 583.
- « The metabolism of creatine and creatinine. The creatine content of the muscle of rats fed on isolated proteins ». *J. Biol. Chem.*, T. xxi, p. 390.
- « The metabolism of creatine and creatinine. The fate of creatine when administered to man ». *J. Biol. Chem.*, T. xxi, p. 378.
- « The influence of starvation upon the creatine content of muscle ». *J. Biol. Chem.*, T. xv, p. 283, 1913.
- « The influence of carbohydrate feeding upon the creatine content of muscle ». *J. Biol. Chem.* T. xv, p. 305, 1913.

- « A note on the determination of creatinine and creatine in muscle ». *J. Biol. Chem.*, T. xvii, p. 68. 1914.
- MYERS ET KILLIAN. — « The prognostic value of the creatinine of the blood in nephritis ». *Am. J. M. Sc.*, T. clvii, p. 674, 1919.
- MYERS ET LOUGH. — « The creatinin of the blood in nephritis its diagnostic value ». *Arch. Int. Med.*, T. xvi, p. 536, 1915.
- NACHMANSOHN. — « Ueber den Zerfall der Kreatinphosphorsäure in Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels ». *Biochem. Ztschr.*, T. clcvi, p. 73, 1928.
- NACHMANSOHN. — « Ueber den Zerfall der Kreatinphosphorsäure in Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels ». *Biochem. Ztschr.*, T. ccviii, pp. 237-256 ; T. ccxiii, pp. 262-300, 1929.
- NATHAN. — « La créatininémie. Sa valeur pronostique dans les néphrites ». *Pres. Méd.*, n° 88, pp. 953-954, 4 nov. 1922.
- NEDELMANN (ERNST). — « Ueber den Kreatinstoffwechsel bei Muskelatrophie ». *Munchen. Med. Wchnschr.*, T. lxx, pp. 800-801, 22 juin 1923.
- NEUBAUER. — « Verwendung von Kreatinin zur Prüfung der Nierenfunktion ». *Munchen. Med. Wchnsch.*, p. 857, 1914.
- NIKOLITCH (SVETISLAV). — *Contribution à l'étude de l'uricémie*, Thèse, 27 juillet 1923, Montpellier.
- PALLADIN. KUDRJAWZEWA et SSAWRON (E.). — « Untersuchungen über Kreatinphosphorsäure der Muskeln », *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. clxxix, pp. 9-23, 1928.
- PALLADIN (A.) ET EPELBAUM (S.). — Ueber den Kreatinphosphorsäuregehalt in den weissen und roten Muskeln bei experimentellen Skorbut und bei Polyneuritis ». *Biochem. Ztschr.*, T. cciv, pp. 140-149, 1929.
- PALLADIN (A.) ET EPELBAUM (S.). — « Über den gehalt der weissen und roten Muskeln von Meerschweinchen an Kreatinphosphorsäure, Kreatin und Lactacidogen ». *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, T. clxxviii, pp. 179-185, 1928.
- PALLADIN ET SSAWRON. — « Ueber den Einfluss des Skorbuts und des Hungerns auf die chemische Zusammensetzung insbesondere auf den Kreatingehalt des Gerirns ». *Biochem. Ztschr.*, T. cc, pp. 244-249, 1928.
- PALMERS, MEANS ET GAMBLE. — « Basal metabolism and creatinine elimination ». *J. Biol. Chem.*, T. xix, p. 239.
- PATCH (F.S.) ET RABINOWITCH (I.M.)—« Urea and creatinine contents of the blood in renal disease ». *J. A. M. A.*, T. xc, pp. 1092-1095, 7 avr. 1928.
- PATON. — « Creatin excretion in the bird and its significance ». *J. of Phys.*, T. xxxix, p. 486, 1910.
- PEABODY (W. A.) ET HILL (R. M.). — « Studies on creatine. The effect of creatine administration upon rabbits ». *J. Biol. Chem.*, T. lxxxii, pp. 687-692, juin 1929.

- PEKELHARING UND VAN HOOGENHUYZE. — « Die Auscheidung von parenteral zugeführten Kreatin bei Säugetieren ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. LXIX, p. 395, 1910.
- PITTARELLI. — « Sulle cause d'errore del metodo creatininimetrico di Folin et sui modi di evitarle o diminuirle ». *Riforma Med.*, pp. 78-80, 1923, Napoli.
- PLAAS (E.D.). — « Placental transmission total creatinine ». *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, T. XXVIII, p. 297, sept. 1917.
- PLASS. — « Variations in the distribution of the non protein nitrogenous constituents of whole blood and plasma during acute retention and elimination ». *J. Biol. Chem.*, T. LVI, p. 17.
- RINGER ET RAIZISS. — « The excretion of creatinine by human individuals on a prolonged creatine free diet ». *J. Biol. Chem.*, T. XIX, p. 487, 1914.
- RIESSER (O.) ET BRENTANO (C.). — « Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie : Azidose und Kreatinurie ». *Arch. f. Exper. Path. und Pharmacol.*, T. XCLV, p. 1, nov. 1930.
- ROLANDO (S.). — « Sur la valeur de la créatininémie dans l'étude des fonctions rénales ». *J. d'Urol.*, T. XXII, pp. 5-7, juillet 1926.
- RONCATO. — « L'escrezione della creatinina in rapporto all' eta ed in rapporto alla funzione tonica muscolare ». *Arch. di. Sc. Biol.*, pp. 308-327, 1923-24, Napoli.
- ROSE (W. C.). — « Experimental studies on creatine and creatinine Protein feeding and creatine elimination in pancreatic diabete ». *J. Biol. Chem.*, T. XXVI, p. 331, sept. 1916.
- Experimental Studies on creatine and creatinine, T. x, pp. 213-255-265, 1911-12.
- ROSE (W. C.) ET COOK (K. G.). — « The relation of histidine and arginine to creatine and purine metabolism ». *J. Biol. Chem.*, T. LXIV, p. 322, 1925.
- ROSE (W. C.), DIMMITT (J. S.), BARTLETT (H. L.) — « Experimental studies on creatine and creatinine— The alleged exogenous origin of urinary creatine in the protein of the diet ». *J. Biol. Chem.*, T. XXXIV, p. 601, juin 1918.
- ROSE, DIMMITT ET CHEATHAM. — « Experimental studies on creatine and creatinine. Protein Feeding and creatine elimination in fasting man ». *J. Biol. Chem.*, T. XXVI, p. 339, sept. 1916.
- ROSE ET DIMMITT. — « Experimental studies on creatine and creatinine. The fate of creatine and creatinine when administred to man ». *J. Biol. Chem.*, T. XXVI, p. 345, sept. 1916.
- ROSE (W. C.) ELLIS (R. H.) ET HELMING (O. C.). — « The transformation of Creatine into creatinine by the male and female human organism ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXVII, pp. 171-184, avr. 1928.
- ROSE, HELMER ET CHANUTIN. — « A modified method for the estimation of total creatinine in small amounts of tissues ». *J. Biol. Chem.*, T. LXXV, p. 543.

- ROSENBERG. — « Ueber Hyperkreatininämie der Nephritiker und ihre prognostische Bedeutung ». *Munchen. Med. Wchnschr.*, n° 26, p. 928, 1916.
- SANMARTINO (U.). — « Wien. Arch. v. f. inn. Med., T. iv, pp. 609-613, 22 juil., analysé dans *J. A. M. A.*, T. LXXIX, p. 1889, 25 nov. 1922.
- SANCHEZ (J. A.). — « Nuevas reacciones de la creatina y de la creatinina ». *Semana Med.*, T. II, pp. 616-617, 28 août 1930.
- SCAFFIDI. — « Ricerche sul comportamento della creatina durante la circolazione artificiale attraverso il fegato sopravvivate ». *Arch. di Fisiol.*, mars-sept. 1919.
- SCHUMANN (R.). — « Zur Frage des Kreatin und Kreatininstoffwechsels beim Hunde ». *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, T. 186, pp. 104-110, 1929.
- SCHWARTS ET OSCHMANN. — « Recherches sur la créatine musculaire. L'énervation des muscles striés provoque-t-elle une diminution de la créatine musculaire ». *Soc. Biol., Strasbourg*, in *Compte-Rendu. Soc. Biol.*, T. xciii, n° 38, p. 1645, 1925.
- SCHMID (W.). — « Untersuchungen über den Einfluss der sympathischen Innervation auf Phosphat und Kreatiningehalt der quergestreifter Muskulatur des Säugetiers ». *Biochem. Ztschr.*, T. cci, pp. 125-147, 1928.
- SIMPSON (G. E.). — « Diurnal variations in the rate of urine excretion for two hour intervals : some associated factors. ». *J. Biol. Chem.*, T. LIX, p. 107.
- SLOSSE (A.). — « Recherches sur la teneur du sang en créatine et créatinine ». *Soc. Roy. des Sc. Med. et Nat. de Bruxelles*, Vol. Jubilaire, Bruxelles, p. 155-162, 1922.
- SMORODINZEW (I. A.) ET ADOWA (A. N.). — « Zur Frage nach dem Vorkommen von Methylguanidin im tierischen Organismus — Ein Versuch der Trennung des Methylguanidins von Carnosin und Kreatinin ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. cxxxi, pp. 77-82, 1929.
- STEENBOCK ET GROSS. — « Creatinuria. Exogenous origin of urinary creatine ». *J. Biol. Chem.*, T. xxxvi, p. 265.
- TAYLOR (Al. E.). — « The sources of error in the Folin Method for the estimation of creatinine ». *J. Biol. Chem.*, T. ix, p. 19, 1911.
- TCHERTKOFF (J.). — « Le dosage de la créatinine dans le sang » (Clinique du Professeur Michaud). *Rev. Méd. de la Suisse Rom.*, T. xxxvii, p. 748, Déc. 1917.
- TERROINE ET DANMANVILLE. — « La formation de la créatine aux dépens des substances protéiques ». *Compte-rendu Acad. d. Sc.*, T. T. CLXXXVIII, pp. 1439-1441, 27 mai 1929.
- THOMPSON (W. H.). — « Controls for the Folin method of estimating creatinin ». *Proceedings of the Phys. Soc.* 15 febr. 1913 : in *J. Physiol.* T. XLVI, p. i. 1913.
- « The effects of intravenous injection of Arginine in the creatine content of rabbit's muscle ». *Proceedings of the Phys. Soc.* 27 janv. 1927 ; in *J. Physiol.*, T. LI, p. ii.

- « The metabolism of Arginine. The effects on the excretion of total creatinine in the urine ; o Arginine given in combination with Methyl and Methylamino compounds of certain substances known to be methylated in the animal body ». *J. Physiol.*, T. LI, p. 347, 1917.
- TOWLES ET VOEGTIN. — « Creatine and creatinine metabolisme in dog during feeding and inanition whith especial reference, to the unction of the liver ». *J. Biol. Chem.*, T. x, p. 479, 1911.
- TURRIES. — *Créatininémie et Métabolisme créatiniques. Recherches cliniques*. Thèse, Montpellier, 1926.
- Créatininémie et Perméabilité rénale ». *Gaz. des Hop.*, n° 77, p. 1237, 1926.
- UNDERHILL. — « Studies in creatine metabolisme. Possible interrelations between acidosis and creatine elimination ». *J. Biol. Chem.*, T. xxvii, p. 127.
- « Studies in creatine metabolism. The influence of Alkali upon creatine elimination during inanition ». *J. Biol. Chem.* T. xxvii, p. 141.
- UNDERHILL ET SAIKI. — « The influence of complets thyroidectomy and of thyroid feeding upon certain phases of intermediary metabolism ». *J. Biol. Chem.*, T. v, p. 225, 1908.
- UNDERHILL ET BAUMANN. — « Studies in creatine metabolism. The influence of alkali upon the creatinuria of phloridzin glycosuria ». *J. Biol. Chem.*, T. xxvii, p. 147.
- « Studies in creatine Metabolism. The relationship of creatinuria to carbohydrate metabolism and acidosis ». *J. Biol. Chem.*, T. xxvii, p. 151.
- VAN HOOGENHUYZE UND VERPLOEGH. — « Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. XLVI, p. 415, 1905.
- Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen ». *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, T. LVII, p. 161, 1908.
- WAKEFIELD. — « Inorganic serum sulphates in renal insufficiency. A comparative study of blood urea and creatinine. The effect of diuresis on serum sulphates ». *Arch. Int. Med.*, T. XLIV, pp. 244-251, août 1929 (ab. Proc. Stoff. M. Mayo Clin. 4-173, 29 mai 1929).
- WAHL (MARCELLE). — *Créatine et Créatinine*. Thèse, Paris, 1918.
- WANG (C. C.) ET DENTLER (M. L.). — Creatinine and creatine in the Blood ». *J. Biol. Chem.*, pp. 45-237, déc. 1920.
- WIDAL ET RONCHESE. — « Rapport des différentes substances azotées retenues dans les sérums sanguins au cours du mal de Bright ». *Compt. Rend. Soc. Biol.*, T. I, p. 245, 3 fév. 1906.
- WIDAL ET LAUDAT. — Formule azotée du sérum sanguin : sa constance chez le sujet sain ». *Compt. Rend. Soc. Biol.*, T. 95, p. 1233, 20 nov. 1926. (II).
- WILSON ET PLAS. — « Creatine and creatinine in whole blood and plasma » *J. Biol. Chem.* T. xxix, p. 413, 1917.

Imp. F. BOISSEAU, 34, rue du Taur, Toulouse.
